

ПРОГНОЗ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

А. М. Герасимов^{1*}, доктор медицинских наук, quake98@mail.ru,
Д. А. Малышкина^{1,2}, darya.malyshkina.94@mail.ru,
А. С. Филиппова¹, anastasiatevrizova@gmail.com,
Е. Ю. Ошуркова¹, kate.oshurkova@gmail.com,
Е. А. Шилова¹, lenka.zhironova00@gmail.com,
Т. В. Вертелецкая², кандидат медицинских наук, verteletskaya.tatyana@yandex.com

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

РЕЗЮМЕ *Цель* – на основании изучения клинико-anamнестических особенностей пациенток с нарушением репродуктивной функции на фоне хронического эндометрита (ХЭ) определить возможные критерии прогнозирования эффективности лечения по факту наступления спонтанной беременности в течение одного года динамического наблюдения.

Материал и методы. Под наблюдением находились 92 пациентки, поступившие в 3-е гинекологическое отделение ФГБУ «ИвНИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России для лечения с невынашиванием беременности в анамнезе, обусловленным ХЭ. После окончания лечения в стационаре динамическое наблюдение продолжалось в течение года и при наступлении беременности – до 22⁷-х недель беременности. Наблюдаемые были объединены в две группы: 1-я – 73 женщины с наступившей в течение первого года беременности, 2-я – 19 пациенток, у которых развилось вторичное бесплодие.

Результаты и обсуждение. Пациентки 2-й группы имеют следующие особенности: несколько более ранний возраст менархе и полового дебюта, более обильные менструации, у этих женщин чаще диагностируется гиперандрогения, бесплодие и хламидиоз в анамнезе, спаечная болезнь, гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита. Возможными прогностическими факторами могут быть: бесплодие в анамнезе – 1-я группа – у 5,48 %, 2-я – у 36,84 % (ОШ – 0,4269, ДИ 95 % – 0,1943–0,9377, $p = 0,001112$), наличие спаечной болезни – у 5,48 и 31,86 % соответственно (ОШ – 0,4754, ДИ 95 % – 0,2212–1,021, $p = 0,004559$), наличие хламидиоза в анамнезе – у 1,37 и 15,79 % (ОШ – 0,3056, ДИ 95 % – 0,0558–1,673, $p = 0,02670$), патология щитовидной железы – у 19,18 и 36,84 %, (ОШ – 0,8046, ДИ 95 % 0,5839–1,109, $p = 0,09782$).

Заключение. Пациентки с ХЭ и потерей беременности в анамнезе после лечения ХЭ при наличии таких клинико-anamнестических особенностей, как ранний возраст менархе и полового дебюта, обильный характер менструаций, гиперандрогения, наличие спаечной болезни, патологии щитовидной железы в виде гипотиреоза, бесплодия и хламидиоза, в анамнезе должны быть направлены для восстановления фертильной функции с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в силу того, что у них имеется высокий риск развития вторичного бесплодия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, нарушение фертильной функции, эффективность лечения, прогностические критерии.

PROGNOSIS OF FERTILITY RESTORATION AFTER TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS

A. M. Gerasimov, D. A. Malyskina, A. S. Filippova, E. Yu. Oshurkova, E. A. Shilova, T. V. Verteletskaya

ABSTRACT Objective: to determine possible criteria of predicting the treatment effectiveness based on the onset of spontaneous pregnancy during one year of dynamic observation through the study of clinical and anamnestic features of patients with reproductive dysfunction against the background of chronic endometritis (CE).

Material and methods. We observed 92 patients admitted to the 3rd gynecological department of the Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute motherhood and childhood named after V.N. Gorodkov with a history of miscarriage due to CE. Dynamic observation continued for a year after accomplished inpatient treatment, and, if pregnancy occurred, up to 22⁷ weeks of pregnancy. The patients were divided into the two groups: Group 1 – 73 women who became pregnant during the first year, Group 2 – 19 patients who developed secondary infertility.

Results and discussion. Patients in the second group have the following characteristics: a slightly earlier age of menarche and sexual debut, heavier menstruation, they are more often diagnosed with hyperandrogenism, infertility and chlamydia in the anamnesis, adhesive disease, hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. Possible prognostic factors may be as follows: history of infertility: group 1 – in 5,48 %, group 2 – in 36,84 % (OR – 0,4269, CI 95 % – 0,1943-0,9377, $p = 0,001112$); the presence of adhesive disease – in 5,48 and 31,86 %, respectively (OR – 0,4754, CI 95 % – 0,2212-1,021, $p = 0,004559$); the presence of chlamydia in the anamnesis – in 1,37 and 15,79 % (OR – 0,3056, CI 95 % – 0,0558-1,673, $p = 0,02670$); thyroid pathology – in 19,18 and 36,84 %, (OR – 0,8046, CI 95 % 0,5839–1,109, $p = 0,09782$).

Conclusion. Patients with chronic endometritis and a history of pregnancy loss after the treatment for chronic endometritis should be referred to ART clinics to restore fertility as they have a high risk of developing secondary infertility. Moreover, such clinical and anamnestic features as early age of menarche and sexual debut, heavy menstruation, hyperandrogenism, the presence of adhesive disease, thyroid pathology in the form of hypothyroidism, infertility and chlamydia in the anamnestic history only complicate the condition.

Keywords: chronic endometritis, impaired fertility, treatment effectiveness, prognostic criteria.

Хронический эндометрит был признан отдельным заболеванием ещё в 1975 году и до настоящего времени остаётся одной из актуальнейших проблем акушерства, гинекологии и репродуктологии [1, 2]. Долгое время данное заболевание не признавали в качестве причины репродуктивных неудач и ставили под сомнение его существование.

В последние десять лет ХЭ воспринимается как одна из основных причин не только репродуктивных проблем – бесплодия, невынашивания беременности и неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [5, 6], но и развития пролиферативной патологии эндометрия [7]. Последние исследования показали, что у женщин репродуктивного возраста с нарушениями репродуктивной функции частота диагностики ХЭ может достигать 80 %. Однако

другие исследователи демонстрируют довольно большой разброс распространенности верифицированного ХЭ – от 2 до 91 % [3–5]. Это связано с различиями обследованных когорт больных и отсутствием стандартизации методов диагностики [1, 2].

В последнее время проведение многочисленных метаанализов крупных исследований по проблеме ХЭ показало прямую связь данного заболевания с нарушениями репродуктивной функции и в то же время значительные пробелы в его изучении. До настоящего времени не разработаны стандарты диагностики и лечения ХЭ, определения тактики ведения пациенток и прогнозирования дальнейшего течения. Поэтому большинство этих метаанализов и систематических обзоров настоятельно рекомендуют поиск новых методов диагностики, лечения, про-

филактики ХЭ и выявления критериев прогноза восстановления фертильности при данном заболевании [1, 5, 8].

Поиск критериев эффективности лечения ХЭ с точки зрения восстановления репродуктивной функции позволит оптимизировать алгоритм ведения пациенток с нарушениями фертильной функции и своевременно направлять их на лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель настоящего исследования – на основании изучения клинико-анамнестических особенностей пациенток с нарушением репродуктивной функции на фоне ХЭ определить возможные критерии прогнозирования эффективности лечения по факту наступления спонтанной беременности в течение одного года динамического наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе 3-го гинекологического отделения ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. В исследование включены 92 пациентки с диагнозом ХЭ, имеющих осложнённый акушерско-гинекологический анамнез и невынашивание беременности. Женщины поступили в стационар через три месяца после потери беременности для проведения прегравидарной подготовки – лечения ХЭ.

ХЭ верифицировался на основании гистологического исследования эндометрия с окраской гематоксилин-эозином, материал был взят на 8-й постовуляторный день в цикле, предшествовавшем госпитализации. При морфологическом исследовании эндометрия выявлялась воспалительная реакция во всех отделах функционального слоя с преимущественной локализацией клеточной инфильтрации как вокруг сосудистого, так и железистого компонентов. Сам воспалительный инфильтрат был представлен плазматическими клетками, лейкоцитами, гистиоцитами и лимфоидными элементами. У всех пациенток выявлялись признаки фиброобразования эндометрия – от начального этапа в виде фибропластической трансформации клеток воспалительного инфильтрата до очагового фиброза стромы эндометрия и склероза стенок спиральных артерий с истончением сосудистой стенки и сужени-

ем просвета. Также характерными признаками хронического воспаления эндометрия бы повышенный цитоз стромы и существенное обеднение полей васкуляризации. Во всех образцах эндометрия выявлялось отставание относительно дня менструального цикла секреторной перестройки железистого компонента.

Всем пациенткам назначалось лечение: антибактериальная терапия с учётом чувствительности высеянной из цервикального канала флоры (антибиотики, нитроимидазолы), иммуномодулирующая терапия бактериальным липополисахаридом, преформированных физических факторов (магнито-, лазеротерапия) с учётом эстрогеновой насыщенности организма.

После выписки из стационара продолжали динамическое наблюдение: в течение года всем пациенткам назначалась поддержка лютеиновой фазы препаратами микронизированного прогестерона со второго постовуляторного дня на 12 дней. При наступлении беременности пациентки наблюдались до 22⁻⁷-х недель гестации.

Наблюдаемые были разделены на две группы: 1-я – 73 женщины с наступившей в течение первого года беременности, 2-я – 19 пациенток, у которых развилось вторичное бесплодие.

По социальному статусу представительницы обеих группы не имели значимых различий. В зарегистрированном браке состояли 97,3 % женщин 1-й и 89,5 % – 2-й группы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 13.0, on-line ресурса OpenEpi. Для анализа частоты встречаемости признака использовали: критерии χ^2 Пирсона, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и критерий Фишера.

Для оценки достоверности сравниваемых признаков применяли t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки вероятности возникновения события рассчитаны отношения шансов (ОШ) с определением 95 %-ного доверительного интервала (ОШ, 95 % ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин составил $30,1 \pm 5,6$ года (от 23 до 40 лет): в 1-й группе – $30,5 \pm 5,5$ года, во 2-й – $28,8 \pm 6,0$ года.

При сравнении социального статуса пациенток (семейное положение, уровень образования, трудоустройство) различий между группами не выявлено.

Характер менструальной функции также не различался в группах. Средний возраст наступления менархе в 1-й группе составил $13,44 \pm 1,45$ года, во 2-й – $12,74 \pm 1,66$ года. При этом преобладали женщины, имеющие своевременный возраст менархе: в 1-й группе – 54 (73,97 %), во 2-й – 16 (84,21 %). Позднее менархе в 1-й группе отмечалось у 14 (19,18 %) женщин, ранее – у 2 (2,74 %), во 2-й – у 2 (10,52 %) и у 1 (5,26 %) соответственно.

В 1-й группе 72 (98,63 %) женщины имели нормальные показатели менструальной кровопотери, однако 65 (89,04 %) жаловались на дисменорею. У 17 (89,47 %) пациенток 2-й группы отмечались умеренные выделения во время менструации, у 13 (68,42 %) – дисменорея. Хронические аномальные маточные кровотечения по типу обильных менструаций статистически чаще отмечались во 2-й группе – у 5 (26,32 %), тогда как в 1-й – у 8 (10,96 %) пациенток ($p = 0,03$). При сравнении длительности менструального цикла и самой менструации группы были сопоставимы между собой. Так, в 1-й группе средняя продолжительность цикла составила $28,93 \pm 3,96$ дня, средняя длительность менструации – $4,88 \pm 1,10$ дня, во 2-й – $29,58 \pm 3,10$ и $5,16 \pm 1,21$ дня соответственно. У женщин 2-й группы статистически чаще встречалась гиперандрогения – у 5 (26,32 %), нежели у пациенток 1-й – у 12 (16,44 %) ($p = 0,04$).

По характеристикам репродуктивной функции группы исследования имели определённые различия: у женщин 2-й группы половой дебют состоялся статистически раньше. Средний возраст начала половой жизни в 1-й группе составил $18,70 \pm 2,96$ года, во 2-й – $16,84 \pm 1,83$ года ($p < 0,05$).

Первичное бесплодие в анамнезе имело место у 1 (1,37 %) пациентки 1-й группы, вторичное – у 2 (2,74 %). Во 2-й группе первичное бесплодие в анамнезе установлено у 2 женщин (10,53 %), вторичное – у 6 (31,58 %), что существенно выше ($p = 0,04$).

В 1-й группе среднее количество беременностей на одну женщину составило $2,34 \pm 0,17$. Родами завершилась беременность у 10 (21,9 %)

пациенток, абортами – у 10 (13,7 %), выкидышами – у 30 (42,5 %), антенатальной гибелью плода – у 2 (2,7 %), пузырным заносом – у 2 (2,7 %), анэмбрионией – у 5 (6,85 %), эктопической беременностью – у 7 (9,58 %), «замершей» беременностью – у 33 (45,2 %). Во 2-й группе среднее количество беременностей на одну пациентку составило $1,84 \pm 1,98$, из них: родов – 5 (26,3 %), аборт – 2 (10,5 %), выкидышей – 14 (73,7 %), анэмбрионии – 6 (5,26 %), случаев трубной беременности – 6 (5,26 %), «замершей» беременности – 7 (36,8 %). При сравнении характера репродуктивной функции у обследованных различий между группами выявлено не было. Все имели в анамнезе неудачно завершённые последние беременности.

По характеру сопутствующей генитальной патологии группы обследованных имеют определённые особенности. У женщин 1-й группы воспалительные заболевания органов малого таза (кроме ХЭ) диагностированы у 45 (61,64 %), а во 2-й воспалительные заболевания в анамнезе имели 12 (63,16 %) пациенток, спаечная болезнь диагностирована у 4 (5,48 %) женщин 1-й группы и у 6 (31,86 %) – 2-й. У 3 (4,11 %) обследованных 1-й группы в анамнезе имели место неинвазивные заболевания шейки матки, во 2-й группе – у 1 (5,26 %). Полипоз эндометрия в анамнезе установлен у 5 (6,85 %) женщин 1-й группы и у 2 (10,53 %) – 2-й. Миома матки малых размеров диагностирована у 8 (10,96 %) 1-й группы и у 1 (5,26 %) – 2-й. У 4 (5,48 %) пациенток 1-й группы ранее были диагностированы функциональные кисты яичников, во 2-й группе – у 2 (10,53 %). Во 2-й группе у 1 (5,26 %) женщины имеются сведения о перенесённой апоплексии яичника. У 5 (6,85 %) пациенток 1-й группы ранее был диагностирован эндометриоз, во 2-й группе этот диагноз встречался у 3 (15,79 %) женщин. Во 2-й группе у 6 (31,58 %) женщин обнаружены маркёры цитомегаловирусной инфекции, в 1-й группе эта инфекция встречалась в 20 (27,40 %) случаях. Микоплазменная инфекция выявлена у 9 (12,33 %) женщин 1-й группы и у 2 (10,53 %) – 2-й, генитальный герпес – у 17 (17,81 %) и у 4 (21,05 %) соответственно. У пациенток 2-й группы чаще встречалось упоминание о наличии в анамнезе хламидиоза – у 3 (15,79 %), тогда как в 1-й группе хламидиоз в анамнезе отмечен у 1 (1,37 %) женщины ($p = 0,02$).

При сравнении групп, исследованных на наличие экстрагенитальной патологии, были по-

лучены следующие результаты. У 4 (5,48 %) пациенток 1-й группы и у 1 (5,26 %) – 2-й имелась патология нервной системы; у 14 (19,18 %) и у 2 (10,53 %) соответственно встречались заболевания системы мочевого выделения; у 4 (5,48 %) и у 2 (10,53 %) – анамнестические указания на патологию дыхательной системы. Статистически чаще у женщин 2-й группы имелась патология щитовидной железы в виде гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита: у 14 (19,18 %) – 1-й группы и у 7 (36,84 %) – 2-й ($p = 0,04$). Для 7 (9,59 %) женщин 1-й группы характерно наличие в анамнезе заболеваний лор-органов, что не отмечено во 2-й исследуемой группе пациенток. Наличие в анамнезе гестационного сахарного диабета установлено у 9 (12,33 %) женщин 1-й группы и у 2 (10,53 %) – 2-й. У 18 (34,66 %) пациенток 1-й группы и у 5 (26,32 %) – 2-й в анамнезе имеются заболевания органов желудочно-кишечного тракта. Патология глаз выявлена только у 11 (15,07 %) обследованных 1-й группы. Для женщин 1-й группы – 6 (8,22 %) – наиболее характерно наличие варикозной болезни нижних конечностей, нежели для пациенток 2-й – 1 (5,26 %). У обследованных обеих групп с одинаковой частотой встречалась анемия – у 7 (9,59 %) и 2 (10,53 %) соответственно. У женщин 1-й группы в 2 раза чаще имелась тромбофилия – у 8 (10,96 %), чем во 2-й – у 1 (5,26 %). У 1 (1,37 %) пациентки 1-й группы в анамнезе отмечен перенесённый лимфогранулематоз.

По уровню аллергической настроенности организма при сравнении групп существенной разницы выявлено не было: аллергические реакции встречались у 22 (30,14%) женщин 1-й группы и у 5 (26,32 %) – 2-й. Оперативные вмешательства в анамнезе перенесли 34 (46,58 %) пациентки 1-й группы и 10 (52,63 %) – 2-й.

Отягощённая наследственность по онкологическим заболеваниям у родственников первой линии родства имелась у 2 (2,74 %) женщин 1-й группы и у 2 (10,53 %) – 2-й, по сахарному диабету – у 7 (9,59 %) и 3 (15,79 %), по сердечно-сосудистой патологии – у 18 (24,65 %) и 5 (26,31 %) соответственно.

Таким образом, при сравнении групп пациенток с разными исходами лечения ХЭ выявлены определённые особенности, которые можно

использовать как прогностические критерии восстановления фертильности. Возможными прогностическими факторами могут быть: бесплодие в анамнезе – в 1-й группе – у 5,48 %, во 2-й – у 36,84 % (ОШ – 0,4269, ДИ 95 % – 0,1943–0,9377, $p = 0,001112$), наличие спаечной болезни – у 5,48 и 31,86 % (ОШ – 0,4754, ДИ 95 % 0,2212–1,021, $p = 0,004559$), наличие хламидиоза в анамнезе – 1,37 и 15,79 % (ОШ – 0,3056, ДИ 95 % – 0,0558–1,673, $p = 0,02670$), патология щитовидной железы, приводящая к гипотиреозу, – у 19,18 и 36,84 % (ОШ – 0,8046, ДИ 95 % – 0,5839–1,109, $p = 0,09782$).

Определённые клинико-анамнестические особенности могут быть использованы для прогнозирования возможности восстановления фертильности после лечения ХЭ у пациенток с невынашиванием беременности. Так, спаечная болезнь, патология щитовидной железы в виде гипотиреоза, бесплодие и хламидиоз в анамнезе могут стать прогностическими критериями невозможности восстановления фертильности после лечения ХЭ. При наличии этих факторов риска пациенткам следует рекомендовать пересмотреть дальнейшую тактику реализации репродуктивной функции с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с потерей беременности в анамнезе и ХЭ, у которых разовьётся вторичное бесплодие после лечения ХЭ, имеют следующие клинико-анамнестические особенности: более ранний возраст менархе и возраст полового дебюта, более обильный характер менструаций и гиперандрогению.
2. Наличие спаечной болезни, патологии щитовидной железы в виде гипотиреоза, бесплодия и хламидиоза в анамнезе могут быть использованы как прогностические критерии развития вторичного бесплодия после лечения ХЭ.
3. При наличии этих факторов риска пациенткам следует рекомендовать после проведённого лечения ХЭ пересмотреть дальнейшую тактику реализации репродуктивной функции с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оразов М.Р., Волкова С.В., Безуглова Т.В. Хронический эндометрит и неудачи имплантации: как не упустить последний шанс? Трудный пациент. 2022;20():17-21. 7
2. Смирнова, Д.В., Герасимов, А.М., Кулида Л.В., Малышкина А.И., Вертелецкая Т.В. Роль хронического эндометрита в патогенезе нарушения репродуктивной функции. Вестник Ивановской медицинской академии. 2022;27(2):42-49. 1
3. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, Ambrosini G, Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2897-2911.
4. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, Takahashi A, Tsuji S, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Ono T, Kaku S, Kasahara K, Moritani S, Kushima R, Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;May;45(5):951-960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>.
5. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;Jan;13(4):250-256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
6. Veiga ECA, Soares Junior JM, Samama M, Ikeda F, Francisco LS, Sartor A, Urbanetz LAML, Baracat EC, Ueno J. Chronic endometritis and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023;Oct 13;69(10):e20230792. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230792>.
7. Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, Santarsiero CM, Greco P, Buzzaccarini G, Noventa M, Cicinelli E. Association between endometrial polyps and chronic endometritis: is it time for a paradigm shift in the pathophysiology of endometrial polyps in premenopausal women? Results of a systematic review and meta-analysis *Diagnostics (Basel).* 2021;Nov 24;11(12):2182. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122182.5>.
8. Лисицкая Я.А., Бойко Е.Л., Филимонова Ю.А., Кузьменко Г.Н. Влияние медицинского озона и электроимпульсных токов на показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы защиты у женщин с неразвивающейся беременностью ранних сроков в анамнезе. Вестник Ивановской медицинской академии. 2024;29(1):55-56.