

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

2010 • Том 4 • № 3

Эта статья была опубликована на сайте <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в печатных изданиях. Информацию об условиях подписки можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru

Эндометриоз и репродуктивное
здоровье женщин

цфшшшшд

Акушерство и гинекология

ИРБИС-1
ИРБИС-1
ИРБИС-1

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА (клиническая лекция)

Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л., Власов Р.С., Карпов Д.В.

кафедра акушерства и гинекологии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Хронический эндометрит (ХЭ) — распространенное заболевание без единой концепции патогенеза, характеризующееся волнообразным и неуклонно прогрессирующим характером патологического процесса. Важными патогенетическими факторами, способствующими развитию ХЭ, является иммунная недостаточность и нарушение ангиоархитектоники эндометрия. В последнее время широко обсуждается вопрос о роли в патогенезе ХЭ дисбаланса про- и антиоксидантной систем. С указанных позиций, очевидно, что стимуляция естественных антиоксидантных систем, привнесение экзогенных антиоксидантов — один из необходимых моментов комплексной терапии ХЭ. Одним из современных препаратов, наиболее полно отвечающим требованиям патогенетической обоснованной терапии ХЭ и оказывающим влияние на вышеуказанные звенья патогенеза, является актовегин, содержащий компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты и ряд важных макро- и микроэлементов. Обострение уже имеющегося хронического воспалительного процесса нередко возникает после аборта и лечебных хирургических процедур. Поэтому важной мерой профилактики обострения хронического эндометрита, необходимой частью комплексной терапии послеабортного или послеродового хронического эндометрита, лечебно-диагностических выскабливаний является реабилитация структурно-функционального состояния эндометрия с использованием актовегина.

Ключевые слова: хронический эндометрит; воспаление; аборт; актовегин

В структуре гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста значительное место занимает хронический эндометрит (ХЭ).

В настоящее время актуальность проблемы ХЭ приобретает не только медицинское, но и социальное значение, так как данное заболевание часто приводит к нарушению

репродуктивной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности (НБ), осложненного течения беременности и родов.

Частота встречаемости ХЭ от общего числа биопсий эндометрия колеблется от 2% до 45%. Широкие пределы колебания частоты ХЭ обусловлены низкой специфичностью и малой чувствительностью клинических диагностических приемов, отсутствием четко выработанной концепции построения морфологического диагноза, что сопровождается часто встречающимися ложноположительными и ложноотрицательными результатами.

В настоящее время отсутствует единая концепция патогенеза ХЭ, раскрывающая механизмы формирования и взаимосвязи различных аспектов патогенетической цепи и детально объясняющая патологические основы хронического воспалительного процесса в эндометрии. В то же время, понимание особенностей патогенеза ХЭ способствует проведению более адекватной, эффективной и научно обоснованной его терапии.

ХЭ наиболее полно соответствует определению хронического продуктивного интерстициального воспаления. При продуктивном воспалении сильно выражена стадия пролиферации (размножения) клеточных элементов, остальные стадии (альтерация и экссудация) не выражены. Среди видов продуктивного воспаления различают: межучточное (интерстициальное) воспаление; гранулематозное воспаление; воспаление с образованием папиллом и кондилом и др. Межучточное воспаление характеризуется образованием клеточных инфильтратов в строме органов, которые по составу клеток могут быть: полиморфно-клеточными инфильтратами; макрофагальными; плазмоклеточными; гигантоклеточными и др. Межучточное воспаление, как правило, имеет хроническое течение.

Отличительной особенностью механизма развития ХЭ является волнообразный и неуклонно прогрессирующий характер патологического процесса.

Необходимо отметить, что реакция воспаления — это универсальная защитная реакция организма на действие различных патогенных факторов, благодаря которой происходит обезвреживание и уничтожение факторов, вызвавших повреждение. При этом следует иметь виду, что хроническое воспаление теряет свою

биологическую сущность в качестве защитного процесса, так как утрачивается способность элиминации повреждающего агента и, соответственно, анатомофункционального восстановления ткани.

Хроническому течению воспалительного процесса, кроме патогенных микроорганизмов, также способствует нарушение сложной цепи иммунокомпетентной системы и развитие аутоиммунных процессов, что чаще встречается при вирусной инфекции. Иммуная недостаточность является важным патогенетическим фактором, способствующим развитию ХЭ, развивающегося на фоне дезадаптации иммунной системы, вторичного иммунного дефицита, снижающего сопротивление организма к инфекциям. Наиболее частыми клиническими проявлениями иммунодефицитов являются смешанные, рецидивирующие, затяжные и тяжело протекающие инфекции.

Одним из важных аспектов патогенеза ХЭ является нарушение ангиоархитектоники эндометрия. В частности, обнаружено склерозирование стенок сосудов и образование периваскулярного склероза вокруг спиральных артерий и в базальных отделах эндометрия, что приводит к развитию ишемии эндометрия.

Кровеносные сосуды при ХЭ умеренно полнокровные, стенки артерий мелкого калибра, а также артериол утолщены, часто просвет их сужен.

Нарушение микроциркуляции, в свою очередь, приводит к повышению коагуляционного потенциала крови. Повреждение сосудистой эндотелиальной поверхности (вследствие персистенции инфекции) является одной из основных причин нарушения продукции и соотношения простациклина и тромбосана, результатом чего являются тромбозы.

В последнее время широко обсуждается вопрос о роли дисбаланса про- и антиоксидантной систем, а также влияния активных форм кислорода на развитие и прогрессирование хронического воспалительного процесса эндометрия. Между тем, эти данные позволили бы приблизиться к решению проблемы эффективной терапии при ХЭ.

Антиоксидантная система человека (АОС) — это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов (активные формы кислорода). Продукция свободных радикалов, приводящая к окислению липидов клеточных мембран, является одним из наиболее мощных стимулов, повреждающих клетки и ткани при воспалительном процессе.

В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода, потребляемого митохондриями, постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов является фактором повреждения, и на этот случай в клетке имеется естественная антиоксидантная система. Она представлена ферментами, среди которых важное значение имеют Mn^{2+} - и Cu^{2+} -зависимые супероксиддисмутазы (SOD), глутатион пероксидаза (GPX), глутатион-редуктаза и каталаза (CAT). SOD конвертирует супероксид-анионы в перекись водорода, которая затем трансформируется в воду другими ферментами.

Активные формы кислорода химически очень агрессивны: они повреждают белки и ДНК, а также вызывают перекисное окисление липидов (ПОЛ) — процесс, ведущий к тяжелому повреждению мембран клеток эндометрия.

Обращает на себя внимание, что активность и уровень основных ферментов разрушения активных форм кислорода — супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в большинстве опухолей, а также в трансформированных клетках снижены по сравнению с гомологичной нормальной тканью. Уже на ранних стадиях опухолевого роста в инициированных клетках существуют условия для поддержания более высокого уровня активных форм кислорода по сравнению с нормальными окружающими клетками, что является одним из факторов, определяющих избирательный рост инициированных клеток на определенных этапах промоции.

В настоящее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих об участии радикальных окислительных реакций в клеточной пролиферации, опухолевой трансформации клеток и их запрограммированной гибели (апоптозе). Считается, что окислительный стресс средней интенсивности, стимулирует пролиферацию, в то время, как многие антиоксиданты оказывают выраженным антипролиферативным действием.

С указанных позиций очевидно, что стимуляция естественных антиоксидантных систем, привнесение экзогенных антиоксидантов — один из необходимых моментов комплексной терапии ХЭ и профилактики опухолевой трансформации эндометрия при его хроническом воспалительном процессе.

Воспалительный процесс при ХЭ закономерно сочетается с типовыми расстройствами метаболизма. Венозная гиперемия в зоне хронического воспаления приводит к снижению напряжения кислорода (со 110 мм. рт. ст. до 10–15 мм. рт. ст.), что сопровождается подавлением активности метаболических реакций в клетках поврежденной ткани. Необходимо отметить, что нарушение обменных процессов является не только следствием дефицита кислорода. Так, в участках воспаления происходят структурные изменения митохондрий клеток эндометрия, разобщение аэробного окисления и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования. При этом активируется гликолиз, накапливаются молочная, яблочная, янтарная, кетоглутаровая кислоты, недоокисленные продукты липолиза и протеолиза.

Наряду с повышением кислотности в зоне воспаления возрастает онкотическое и осмотическое давление в тканях. Это, в определенной мере, является результатом катаболических процессов — крупные молекулы расщепляются на более мелкие, их концентрация нарастает. Нарастает деполимеризация белково-гликозаминогликановых комплексов, распад белков, жиров, углеводов и накопление продуктов распада: свободных аминокислот, уроновых кислот, аминсахаров, полипептидов, низкомолекулярных полисахаридов. Катаболические процессы затрагивают и соединительную ткань, что приводит к дезорганизации околкапилляр-

ного соединительнотканного скелета, потенцируя расстройства микроциркуляции в зоне воспаления.

Повышение осмотического давления в очаге воспаления обусловлено выходом из поврежденных клеток ионов натрия, калия, кальция, макромолекулярных анионов, усиленной диссоциацией солей вследствие ацидоза ткани, а также нарушением выведения осмолей из очага воспаления на стадии венозной гиперемии и стаза.

Таким образом, реализация хронического воспалительного процесса эндометрия осуществляется на клеточном уровне в виде:

- расстройства метаболизма;
- нарушения сложной цепи иммунокомпетентной системы и развития аутоиммунных процессов;
- ухудшения микроциркуляции;
- дисбаланса про- и антиоксидантной систем;
- нарастающей гипоксии.

Исходя из выявленных механизмов развития, вовлеченных в возникновение и прогрессирование ХЭ, его эффективная терапия должна быть направлена на ключевые звенья патогенеза заболевания.

Одним из современных препаратов, наиболее полно отвечающим требованиям патогенетической обоснованной терапии ХЭ и оказывающим влияние на вышеуказанные звенья патогенеза, является Актовегин.

Актовегин представляет собой депротенинизированный гемодериват высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят. Лекарственное средство содержит компоненты, обладающие высокой биологической активностью: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды и гликолипиды, ферменты, электролиты и ряд важных макро- и микроэлементов.

Молекулярный вес органических соединений составляет менее 5000 дальтон. Актовегин содержит макроэлементы: магний, натрий, кальций, фосфор, а также нейрo-активные микроэлементы: Si и Cu. Макро- и микроэлементы, входящие в состав препарата, являются частью нейропептидов, ферментов и аминокислот, поэтому значительно лучше усваиваются, чем макро- и микроэлементы, находящиеся в составе солей. Одним из наиболее важных макроэлементов является магний — основной компонент нейропептидных ферментов и каталитический центр всех известных нейропептидов. Магний является компонентом 13 металлопротеинов и более 300 ферментов в организме и необходим для синтеза клеточных пептидов. Микроэлементы и, в частности, Си имеют большое значение для активности супероксиддисмутазы — одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). Супероксиддисмутаза способствует превращению супероксидного радикала в его электронейтральную форму H_2O_2 . Кроме того, магний, который входит в состав глутатионпероксидазы, принимает участие в дальнейшем метаболизме H_2O_2 , что приводит к образованию глутатиона.

Метаболическая терапия является ключевым компонентом комплексного лечения и направлена на усиление тканевого обмена, активацию энергетических

процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани, в том числе угнетение анаэробного гликолиза. С этой целью целесообразно использование Актовегина, являющегося ярким представителем лекарственных средств с выраженным метаболическим действием.

Метаболические эффекты Актовегина связаны: с усилением физиологического процесса переноса кислорода и глюкозы в недостаточно снабжаемые ткани; стимулированием активности ферментов окислительного фосфорилирования; повышением обмена богатых энергией фосфатов; ускорением, благодаря повышенному энергетическому обмену, распада лактата и б-гидроксипутирата, что способствует нормализации клеточного рН.

Установлено, что клетки различного происхождения под влиянием Актовегина увеличивают потребление глюкозы и улучшают утилизацию кислорода. Этот эффект приводит к активации энергетических процессов внутри клеток и оказывает влияние на их функциональный метаболизм.

Особое место в структуре воспалительных заболеваний матки занимает послеродовой эндометрит, частота которого в общей популяции родильниц составляет от 2,6% до 7%, а в структуре послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний — более 40%. Послеродовой эндометрит чаще всего протекает в легкой форме и заканчивается выздоровлением. Однако приблизительно в 1/4 наблюдений отмечается тяжелое течение данного осложнения, сопровождающееся гнойно-резорбтивной лихорадкой и возможностью генерализации инфекции.

Послеродовой эндометрит следует считать проявлением раневой инфекции, так как внутренняя поверхность матки после отделения последа представляет собой обширную раневую поверхность. Эпителизация и регенерация эндометрия заканчивается только через 5–6 нед после родов. Процесс восстановления эндометрия в послеродовом периоде представляет собой заживление раны, характеризующееся целым рядом гистологических особенностей.

Высокая распространенность абортoв, а, следовательно, и их осложнений, приводят к существенному ухудшению репродуктивного здоровья женского населения. Аборт может привести к нарушению каждой из составляющих репродуктивного здоровья. При этом статистика по частоте абортoв в нашей стране вызывает серьезную озабоченность. Известно, что аборт — это сильнейший стресс для женского организма. После любого, даже самого «удачного» абортa невозможно избежать отрицательных последствий — нарушается деятельность эндокринной, иммунной и нервной систем. Наибольшую опасность представляет инфицированный аборт, когда при распространении септической инфекции могут развиваться сальпингоофорит, параметрит, метрит, тазовый перитонит, тромбoфлебит вен матки. Довольно распространенными последствиями являются задержка частей плод-

ного яйца, истмико-цервикальная недостаточность, нарушение менструального цикла.

В настоящее время общеизвестно, что одной из наиболее частых осложнений аборта является воспаление слизистой оболочки матки, в том числе обострение уже имеющегося хронического воспалительного процесса. Необходимо отметить, что более чем у 50% женщин, имевших в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза, после прерывания беременности происходит их обострение. Отдаленные осложнения аборта в виде хронических воспалительных процессов приводят к рубцово-спаечным изменениям внутреннего зева и шеечного канала, способствуя формированию анатомической истмико-цервикальной недостаточности и, как следствие, невынашиванию беременности.

Воспалительные осложнения могут возникнуть и после лечебных хирургических процедур, в частности, раздельного лечебно-диагностического выскабливания полости матки, проводящегося с целью диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия и дисфункциональных маточных кровотечений.

С учетом вышеописанных факторов, важной мерой

профилактики обострения хронического эндометрита и необходимой частью комплексной терапии послеабортного или послеродового хронического эндометрита, а также после лечебно-диагностических выскабливаний матки является реабилитация структурно-функционального состояния эндометрия, особенно при наличии факторов риска развития эндометрита.

Мы считаем, что использование Актовегина у пациенток, прошедших процедуру хирургического аборта или диагностического выскабливания полости матки, с целью восстановления морфофункционального состояния ткани, а также профилактики постабортных и обострения хронических воспалительных процессов в эндометрии является научно обоснованным.

Примечательно, что помимо высокой терапевтической эффективности при различных заболеваниях Актовегин демонстрирует хорошую переносимость и безопасность лечения, сравнимую с группой плацебо.

Таким образом, применение Актовегина представляет значительный интерес для терапии хронического эндометрита, в патогенезе которого задействованы механизмы нарушения метаболизма, гипоксии, ишемии и оксидативного стресса.

Список литературы

1. Краснопольский В. И., Серова О. Ф., Туманова В. А., и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. -Российский вестник акушера-гинеколога, - №5, - 2004.
2. Кузнецова А. В. Хронический эндометрит. Арх. патол. 2000; 3 (62): 48–52.
3. Подзолкова Н. М., Бархина Т. Г., Осадчев В. Б. и др. // Роль панорамной и микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита. - Российский вестник акушера-гинеколога, - №6, - 2004.
4. Шуршалина А.В., Ежова Л.С., Силантьева Е.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2004. – №6. – С. 54–56.
5. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом //Российский Вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 1. – С. 36–38.
6. Buckley CH, Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. Arnold., 2002.
7. Eckert LO, Hawes SE. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am J Obstet Gynecol 2002; 186 (4): 690–5.
8. Eisert W.G. Dipiridamole // Platelets / Ed.by Michelson A.D. Cambridge (USA), 2002. P. 215. Glasser SR, Aplin JD. The endometrium. Taylor and Francis., 2002.
9. Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology. 2003; 17 (2):289–307.

PATHOGENESIS AND PATHOGENETICALLY SUBSTANTIATED THERAPY OF CHRONIC ENDOMETRITIS (clinical lecture)

Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanyan A.L., Vlasov R.S., Karpov D.V.

Department of Obstetrics and Gynecology, First MGPU named after I.M. Sechenov

Chronic endometritis (CE) — a common disease with no unified concept of pathogenesis, characterized by undulating and ever-progressive pathological process. Important pathogenic factors contributing to the development of CE, is immune deficiency and violation of endometrium angioarchitectonics. Currently has been widely discussed question of the pro- and antioxidant systems imbalance role in the pathogenesis of HE. From these positions, it is obvious that the stimulation of natural antioxidant systems, introduction of exogenous antioxidants — one of the essential moments in the treatment of CE. Actovegin is a one of the modern drugs which is best meets the requirements of CE pathogenic-based therapy and has an impact on the above links of pathogenesis. Actovegin contains components with high biological activity: amino acids, oligopeptides, nucleosides, oligosaccharides and glycolipides, enzymes, electrolytes, and a number of important macro- and micronutrients. Exacerbation of already existing chronic inflammation often occurs after an abortion and therapeutic surgical procedures. Therefore, an important measure to prevent the exacerbation of chronic endometritis, an essential part of the treatment of post-abortion or postpartum CE, treatment and diagnostic curettage is the rehabilitation of structural and functional state of the endometrium with the use of Actovegin.

Key words: chronic endometritis, inflammation; abortion; Actovegin.