

TÁC ĐỘNG CỦA VIÊM NỘI MẠC TỬ CUNG MẠN TÍNH TRONG HIỂM MUỘN: PHÂN TÍCH ĐIỂM MẠNH, ĐIỂM YẾU, CƠ HỘI VÀ NGUY CƠ (SWOT)

BS. Lê Nữ Hồng Phương, BS. Trần Thị Thu Vân

Bệnh viện Mỹ Đức

TỔNG QUAN

Viêm nội mạc tử cung mạn tính là bệnh lý được ghi nhận có liên quan đến suy giảm khả năng sinh sản, nhưng đến nay chưa có khuyến cáo rõ ràng về việc có nên khảo sát thường quy ở các cặp vợ chồng hiếm muộn hay không. Dựa trên phân tích **SWOT** (Strengths – Điểm mạnh, Weaknesses – Điểm yếu, Opportunities – Cơ hội và Threats – Nguy cơ), các khía cạnh khác nhau của viêm nội mạc tử cung mạn tính đối với khả năng sinh sản đã được đánh giá. Kết quả từ các tài liệu cho thấy không nên đưa viêm nội mạc tử cung mạn tính vào các khảo sát ban đầu để không làm trì hoãn các phương pháp điều trị khác. Tuy nhiên, nên cân nhắc ở các trường hợp bệnh nhân thất bại làm tổ nhiều lần, sảy thai trong chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm với phôi tốt, vì kết quả có thể được cải thiện. Hiện nay, rất nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của kháng sinh trong điều trị viêm nội mạc tử cung mạn tính ở phụ nữ hiếm muộn, cũng như tác động đối với hệ vi sinh vật trong nội mạc tử cung và khả năng tiếp nhận/làm tổ của phôi, nhằm đưa ra các khuyến cáo lâm sàng chính xác hơn về vấn đề này.

GIỚI THIỆU

Trong những năm gần đây, đã có sự gia

tăng đáng kể các ấn phẩm tập trung nghiên cứu về viêm nội mạc tử cung mạn tính và hiếm muộn, các nghiên cứu cho thấy sự gia tăng tỷ lệ mắc viêm nội mạc tử cung mạn tính ở phụ nữ bị hiếm muộn chưa rõ nguyên nhân và ở những bệnh nhân hiếm muộn bị sảy thai tái phát hoặc thất bại làm tổ nhiều lần (Repeated implantation failure – RIF)^{1,2}.

Viêm nội mạc tử cung mạn tính được định nghĩa là tình trạng viêm cục bộ của niêm mạc tử cung đặc trưng bởi sự phù nề, tăng mật độ tế bào của mô đệm, sự phân tách của mô đệm và biểu mô, cũng như thâm nhiễm tế bào plasma trong mô đệm³. Một mô hình sinh lý bệnh cho viêm nội mạc tử cung mạn tính² đã được đề xuất trong đó khả năng nhiễm trùng nội mạc tử cung hoặc rối loạn hệ miễn dịch có thể gây ra biểu hiện bất thường của các phân tử tiền viêm, kích hoạt các phản ứng miễn dịch ở nội mạc tử cung. Những phản ứng này cung cấp một môi trường vi mô bất thường cho các tế bào B vào mô đệm nội mạc tử cung, hấp dẫn các tế bào lympho này đến mô tuyến. Hơn nữa, một phần tế bào B nội mạc tử cung có thể biệt hóa thành tế bào plasma của mô đệm nội mạc tử cung. Điều này làm tăng sự hiện diện của các kháng thể trong niêm mạc có tác động tiêu cực đến quá trình làm tổ của phôi.⁴

Trước đây, do phụ nữ bị viêm nội mạc tử cung mạn tính thường không có triệu chứng hoặc triệu chứng không đặc hiệu nên vấn đề này ít được quan tâm. Tuy nhiên, y học sinh sản phát triển và nghiên cứu mối liên quan mật thiết đến hiếm muộn không rõ nguyên nhân^{1,2}, sảy thai nhiều lần hoặc thất bại làm tổ liên tiếp¹.

Chẩn đoán hiện tại dựa trên nội soi buồng tử cung và sinh thiết nội mạc tử cung, với sự hiện diện của các tế bào plasma được xác định về mặt mô học, trong khi phương pháp điều trị cụ thể được xác định dựa trên nuôi cấy vi khuẩn. Các đặc điểm mô tả khi nội soi buồng tử cung gợi ý viêm nội mạc tử cung mạn tính bao gồm xung huyết nội mạc tử cung khu trú hoặc lan tỏa, vi polyp (<1 mm) và niêm mạc phù nề; tuy nhiên, độ chính xác khi chẩn đoán bằng nội soi buồng tử cung khá khiêm tốn⁵. Sử dụng phương pháp nhuộm haematoxylin và eosin thông thường, rất khó để phân biệt tế bào plasma với bạch cầu đơn nhân và nguyên bào sợi của mô đệm nội mạc tử cung, bên cạnh tỷ lệ chẩn đoán chính xác không cao⁶. Tuy nhiên, việc phát hiện bằng hóa mô miễn dịch như proteoglycan xuyên màng heparan sulphate syndecan-1 (CD138), là một dấu chỉ điểm cụ thể của các tế bào plasma, đã được chứng minh là làm tăng tỷ lệ chẩn đoán chính xác¹. Nuôi cấy vi sinh được sử dụng để xác định tác nhân gây bệnh và quản lý điều trị bằng kháng sinh tương thích. Gần đây, việc bổ sung các công nghệ phân tử trong thực hành lâm sàng, chẳng hạn như giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) của các tiểu đơn vị ribosome 16S và/hoặc xét nghiệm PCR (RT-PCR) đã mở ra câu trả lời cho mối quan hệ giữa bệnh lý truyền nhiễm và viêm nội mạc tử cung mạn tính.

Một số nghiên cứu gợi ý rằng điều trị bằng kháng sinh đường uống có thể cải thiện kết

quả sinh sản. Mặc dù lĩnh vực này ngày càng được quan tâm do tác động đáng kể mà nó có thể gây ra, nhưng chưa có nghiên cứu ngẫu nhiên nào phân tích lợi ích của việc điều trị viêm nội mạc tử cung mạn tính trong dân số này được công bố⁶. Vì lý do này, các tác giả hiện tại đã lên kế hoạch thực hiện phân tích SWOT (Điểm mạnh, Điểm yếu, Cơ hội, Nguy cơ) để đánh giá các bằng chứng được công bố cho đến nay về khả năng liên quan đến viêm nội mạc tử cung mạn tính và điều trị hiếm muộn. Để tránh tính chủ quan có thể xảy ra trong kết quả, bằng chứng được đánh giá theo tiêu chí của Oxford (Bảng 1).

Điểm mạnh

Một số tác giả ước tính rằng có tới 56,8% phụ nữ bị hiếm muộn¹¹ được chẩn đoán viêm nội mạc tử cung mạn tính, tỷ lệ mắc bệnh ở những phụ nữ này cao gấp đôi so với phụ nữ bình thường² (bằng chứng mức 2b) và cao hơn mức được mô tả trong dân số nói chung. Tỷ lệ này thậm chí còn cao hơn ở những phụ nữ có thất bại làm tổ nhiều lần, với ước tính

Bảng 1. Mức độ bằng chứng theo tiêu chí Oxford.

Mức chứng cứ	Loại nghiên cứu
1a	Tổng quan có hệ thống từ nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng
1b	Một vài thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng (có khoảng tin cậy hẹp)
1c	Nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng
2a	Tổng quan có hệ thống từ nghiên cứu đoàn hệ
2b	Nghiên cứu đoàn hệ hoặc thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng chất lượng thấp (< 80% tham gia)
2c	Nghiên cứu kết quả hoặc nghiên cứu sinh thái
3a	Tổng quan có hệ thống từ các nghiên cứu bệnh - chứng
3b	Một vài nghiên cứu bệnh - chứng
4	Nghiên cứu ca bệnh
5	Ý kiến chuyên gia

lên tới 67,5% và ở những phụ nữ bị sảy thai liên tiếp, tỷ lệ này được mô tả lên tới 67,6%⁷.

Người ta cũng lưu ý rằng, ở những phụ nữ có polyp nội mạc tử cung, tỷ lệ viêm nội mạc tử cung mạn tính tăng đáng kể ở những người có tiền sử hiếm muộn không rõ nguyên nhân so với những người không có tiền sử hiếm muộn trước đó (22,6% so với 8,6%, $P = 0,001$) (mức độ bằng chứng 2b) và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản bị viêm nội mạc tử cung mạn tính có nguy cơ hiếm muộn trong tương lai cao hơn 60% so với những người không bị⁸ (mức độ bằng chứng 2b).

Sinh lý bệnh

Một mô hình sinh lý bệnh cho viêm nội mạc tử cung mạn tính đã được đề xuất trong đó nhiễm trùng nội mạc tử cung có thể gây ra biểu hiện bất thường của chemokine và các phân tử bám dính (CD62E, CXCL1 và CXCL13) trong các tế bào nội mô biểu mô, mô đệm và mạch máu của nội mạc tử cung; điều này sau đó sẽ gây nên sự di chuyển của một số lượng lớn tế bào B đến biểu mô nội mạc tử cung và mô tuyến, dẫn đến sự xâm nhập của tế bào B vào mô. Quá trình này dẫn đến khả năng tiếp nhận chậm trễ của nội mạc tử cung, khi các tế bào sẽ biệt hóa thành các tế bào plasma, chúng làm giảm sự biểu hiện của các gen liên quan đến khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung (bằng chứng cấp 5).

Di Pietro và cộng sự đã sử dụng RT-PCR để phân tích biểu hiện của các gen liên quan đến quá trình viêm, tăng sinh và chết theo chương trình ở nội mạc tử cung trong giai đoạn làm tổ ở phụ nữ bị và không bị viêm nội mạc tử cung mạn tính, đã tìm thấy sự sai lệch gen ở những người bị viêm nội mạc tử cung mạn tính. Cụ thể, IGFBP1, BCL2 và BAX được điều hòa tăng, trong khi IGF1, IL11, CCL4 và CASPS được điều hòa giảm⁹. Điều này có liên quan đến các điều kiện không

thuận lợi cho quá trình làm tổ và phát triển của phôi, đồng thời giải thích những thay đổi mô học thường xuất hiện ở những phụ nữ này, chẳng hạn như sự hiện diện của polyp.

Sự gia tăng biểu hiện của thụ thể estrogen và progesterone cũng như dấu hiệu Ki-67 đối với sự tăng sinh tế bào ở cả tế bào biểu mô và mô đệm cũng đã được báo cáo. Sự gia tăng này, cùng với sự biểu hiện của các gen ức chế quá trình chết theo chương trình như BCL2 và BAX, cho thấy sự thay đổi về kiểu hình tăng sinh của nội mạc tử cung¹⁰ và điều chỉnh chức năng của các thụ thể hormone steroid sinh dục với các biểu hiện gia tăng của ER (còn được gọi là ESRT), ERB (còn được gọi là ESR2), PRA và PRB⁹ (mức độ bằng chứng 3b). Những phát hiện này ủng hộ giả thuyết trong bệnh cảnh viêm nội mạc tử cung mạn tính, nội mạc sẽ không phản ứng chính xác với hoạt động của các hormone đặc trưng cho quá trình tiếp nhận của nó. Hơn nữa, những thay đổi về khả năng co bóp của tử cung ở cả giai đoạn giữa pha hoàng thể và giai đoạn tiền phóng noãn đều ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, thường gặp hơn trong viêm nội mạc tử cung mạn tính với sự giảm khả năng co bóp ngược dòng của ống dẫn trứng.

Trên lâm sàng, một số nghiên cứu đã phân tích tác động của liệu pháp kháng sinh đối với viêm nội mạc tử cung mạn tính, cho thấy kết quả cải thiện rõ rệt sau điều trị, kèm theo các liệu pháp hỗ trợ như kháng viêm hoặc men vi sinh giúp điều chỉnh hệ vi sinh vật nội mạc tử cung^{7,11}.

Nhìn từ quan điểm sinh lý bệnh, điều trị viêm nội mạc tử cung mạn tính bằng kháng sinh dường như cải thiện tỷ lệ mang thai ở phụ nữ có thất bại làm tổ nhiều lần (bằng chứng cấp độ 2a), hiếm muộn không rõ nguyên nhân¹¹ (mức độ bằng chứng 2b) hoặc sảy thai liên tiếp (mức độ bằng chứng 3b). Hơn nữa, những bệnh nhân này có tỷ

lệ trẻ sinh sống cũng như tỷ lệ mang thai và làm tổ tốt hơn so với những bệnh nhân bị viêm nội mạc tử cung mạn tính tái phát chưa điều trị (mức độ bằng chứng 2a). Nghiên cứu của Vitagliano và cộng sự cho thấy kết quả IVF tương đương ở nhóm bệnh nhân này với phụ nữ không bị viêm nội mạc tử cung mạn tính¹². Ngoài ra, trong các trường hợp sẩy thai tái phát, đã ghi nhận sự cải thiện về tỷ lệ sinh sống (7% trước so với 56% sau điều trị) và tỷ lệ tích lũy các ca sinh sống (mức bằng chứng 3b).

Điểm yếu

Kiến thức về căn nguyên của viêm nội mạc tử cung mạn tính có liên quan đến sự hiện diện của các dị vật hoặc bệnh lý cấu trúc của buồng tử cung, chẳng hạn như dụng cụ tử cung, các sản phẩm còn sót lại của quá trình thụ thai, u xơ dưới niêm mạc, polyp, sẩy thai không trọn hoặc các tác nhân lây nhiễm còn hạn chế. Nguyên nhân hàng đầu hiện nay của viêm nội mạc tử cung mạn tính là viêm nhiễm buồng tử cung. Một số phương pháp điều trị bằng kháng sinh có hiệu quả trong việc loại bỏ tế bào plasma trong mô đệm ở những bệnh nhân này¹¹, nhưng vẫn không có tác nhân rõ ràng nào được đề cập. Với các kỹ thuật chẩn đoán được sử dụng (nuôi cấy, PCR, NGS) không phải lúc nào cũng xác định được tác nhân lây nhiễm, vì vậy các nguyên nhân khác cũng có thể liên quan.

Các vi sinh vật thường được phát hiện trong nội mạc tử cung với viêm nội mạc tử cung mạn tính là vi khuẩn thông thường (*Streptococcus spp*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* và *Staphylococcus spp*), *Mycoplasma/ Ureaplasma spp* (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* và *Ureaplasma urealyticum*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vagis*, các loài *Corynebacterium* và

nấm (các loài *Saccharomyces cerevisiae* và *Candida*). Ngược lại, một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ phát hiện *Chlamydia trachomatis* và *Neisseria gonorrhoeae* rất thấp. Các loài lactobacilli kỵ khí, loại vi khuẩn chiếm ưu thế trong đường sinh dục nữ có thể gây loạn khuẩn và góp phần tạo ra viêm nội mạc tử cung mạn tính, tuy nhiên, kết quả vẫn chưa thống nhất¹³. Cần nhấn mạnh rằng các hệ khuẩn được phát hiện trong mô nội mạc tử cung thường không giống trong dịch tiết âm đạo, nghĩa là việc lấy mẫu từ đường sinh dục dưới không thể dự đoán được sự hiện diện của tác nhân gây viêm nội mạc tử cung mạn tính (bằng chứng cấp 3b).

Các biểu hiện lâm sàng của viêm nội mạc tử cung mạn tính thường không đặc hiệu, chẳng hạn như đau khi giao hợp, đau vùng chậu, tiết dịch âm đạo và chảy máu âm đạo bất thường. Hơn nữa, khoảng 25% phụ nữ bị viêm nội mạc tử cung mạn tính không có triệu chứng. Mặc dù là một bệnh viêm nhiễm, sự hiện diện của các dấu hiệu viêm máu ngoại vi, chẳng hạn như leptin, interleukin-6 và tăng bạch cầu, không thể dự đoán sự hiện diện của bệnh lý này².

Hơn nữa, không có tiêu chuẩn chẩn đoán nào được thiết lập cho viêm nội mạc tử cung mạn tính, và các tiêu chuẩn chẩn đoán được đề xuất trong các nghiên cứu được lựa chọn không thống nhất. Ít nhất bảy tiêu chí chẩn đoán khác nhau đã được mô tả trong tài liệu liên quan đến mật độ tế bào plasma². Để đạt được tiến bộ trong việc chẩn đoán xác định viêm nội mạc tử cung mạn tính, cần có sự thống nhất về phương pháp định lượng và tiêu chuẩn chẩn đoán.

Phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch đối với CD138 đã được chứng minh là cải thiện độ nhạy và độ chính xác của việc xác định các tế bào plasma, tuy nhiên, kỹ thuật này vẫn chưa được chuẩn hóa. Đối với chẩn

đoán, khuyến cáo nên bao gồm cả lâm sàng và kiểm tra hóa mô miễn dịch CD138, vì vẫn còn thiếu sự đồng thuận về định nghĩa chung của viêm nội mạc tử cung mạn tính. Các kỹ thuật chính xác được sử dụng để chọn ra các tế bào plasma (CD138) có thể đánh giá quá cao tỷ lệ viêm nội mạc tử cung mạn tính nếu sự hiện diện của các tế bào này được sử dụng làm cơ sở duy nhất để chẩn đoán. Ngoài việc tiêu chuẩn hóa số lượng tế bào plasma trên một đơn vị diện tích, các vấn đề chính khác bao gồm thời gian và phương pháp lấy mẫu nội mạc tử cung. Nhiều nghiên cứu khác đã chỉ ra tỷ lệ viêm nội mạc tử cung mạn tính ở giai đoạn tăng sinh cao hơn so với giai đoạn chế tiết nên cần tính toán thời điểm lấy mẫu hợp lý nhất. Việc sử dụng riêng lẻ các kỹ thuật chẩn đoán viêm nội mạc tử cung mạn tính (mô học, soi tử cung và nuôi cấy vi khuẩn) đã cho thấy độ chính xác chẩn đoán kém (lần lượt là 46,15%, 58,46% và 66,15%). Mặc dù việc sử dụng đồng thời cả ba kỹ thuật có thể có tác động đáng kể đến độ chính xác của chẩn đoán, nhưng kết quả nhất quán chỉ xuất hiện trong 20% trường hợp và sẽ làm tăng đáng kể độ phức tạp và chi phí chẩn đoán¹⁴.

Trong số các kỹ thuật chẩn đoán được sử dụng để phát hiện viêm nội mạc tử cung mạn tính, mô học và nội soi buồng tử cung là hai kỹ thuật không đặc hiệu, mang tính chủ quan cao, phụ thuộc vào quan sát cá nhân của bác sĩ giải phẫu bệnh và bác sĩ phẫu thuật nội soi. Các kết quả được xác định chủ yếu bởi kinh nghiệm của bác sĩ lâm sàng trong việc phân tích mẫu và kết quả ít nhất quán hơn khi phân tích cùng một mẫu¹³ (mức độ bằng chứng 2b).

Nội soi buồng tử cung

không làm ảnh hưởng kết quả sinh sản (nghiên cứu inSIGHT, TROPHY)

Kết quả của nghiên cứu inSIGHT (Nội soi buồng tử cung trước khi thụ tinh trong

ống nghiệm) cho thấy việc thực hiện nội soi buồng tử cung thường quy không cải thiện tỷ lệ sinh ở phụ nữ hiếm muộn có kết quả siêu âm phụ khoa bình thường¹⁵ (mức độ bằng chứng 1b). Nghiên cứu TROPHY (Nội soi buồng tử cung trong thất bại làm tổ nhiều lần) cho thấy bệnh nhân có tiền sử các chu kỳ điều trị IVF không thành công không cải thiện tỷ lệ sinh sống (bằng chứng cấp 1b); do đó, trong những trường hợp này, nội soi buồng tử cung, nếu được thực hiện, nên kèm theo sinh thiết mẫu mô nội mạc tử cung¹⁶.

Thiếu sự thống nhất về phác đồ điều trị

Cho đến nay, từ việc quan sát các phác đồ kháng sinh khác nhau, không có phương pháp điều trị thống nhất nào cho bệnh viêm nội mạc tử cung mạn tính. Trong thực hành lâm sàng, tác nhân gây nhiễm trùng thường không được xác định, vì vậy thường kê đơn kháng sinh phổ rộng, dẫn đến tỷ lệ tái phát cao sau điều trị, cũng như các tác dụng phụ. Nên các hướng dẫn về kháng sinh có thể được điều chỉnh phù hợp với tác nhân được tìm thấy và tiền căn dị ứng mà bệnh nhân có thể gặp phải đối với kháng sinh được sử dụng^{1,11}. Một số tác giả đề xuất dựa trên hướng dẫn của Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật (CDC): ceftriaxone 250 mg tiêm bắp một liều duy nhất cộng với doxycycline 100 mg uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày và metronidazole 500 mg uống hai lần một ngày trong 14 ngày.

Việc không thể chẩn đoán và điều trị chính xác viêm nội mạc tử cung mạn tính có thể trở thành yếu tố cơ bản dẫn đến ứng dụng quá mức các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản cho một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân với mục tiêu thụ thai. Thất bại làm tổ liên tiếp liên quan đến viêm nội mạc tử cung mạn tính không được điều trị có thể gây thất vọng, căng thẳng, bất ổn về tâm lý và tài chính, sau đó làm tăng nguy cơ biến chứng cho bệnh nhân.

Phương pháp điều trị mới ở những bệnh nhân không đáp ứng với kháng sinh

Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng một số loại thuốc kháng viêm và progestin là một lựa chọn điều trị khác cho bệnh nhân không đáp ứng với kháng sinh, nhưng dữ liệu chứng minh tính hiệu quả và an toàn của chúng chưa đầy đủ. Điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân có thể thành công đối với những phụ nữ không đáp ứng với phác đồ kháng sinh thông thường (bằng chứng cấp độ 4).

Các nguy cơ

Việc xác định tế bào plasma trong mẫu sinh thiết nội mạc tử cung vẫn được coi là phương pháp tiêu chuẩn vàng. Tuy nhiên, khi phân tích tỷ lệ viêm nội mạc tử cung mạn tính trong y văn, có thể thấy rằng có sự khác biệt đáng kể về số liệu tỷ lệ mắc liên quan đến các phương pháp định lượng khác nhau và các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau được sử dụng. Nguy cơ chẩn đoán quá mức đã được báo cáo khi sử dụng các phương pháp mô học (cấp độ bằng chứng 2b) và nguy cơ chẩn đoán quá mức khi sử dụng phương pháp nhuộm miễn dịch CD138 (cấp độ bằng chứng 4). Phương pháp nhuộm miễn dịch CD138 là một phương pháp nhạy cảm, chính xác hơn để xác định các tế bào plasma so với phương pháp nhuộm haematoxylin và eosin thông thường.

Ngoài việc xác định các tế bào plasma trong các mẫu sinh thiết nội mạc tử cung, nội soi buồng tử cung đã được đề xuất như một phương pháp chẩn đoán thay thế cho viêm nội mạc tử cung mạn tính, nhưng nguy cơ chẩn đoán quá mức cũng đã được mô tả (mức độ bằng chứng 2b). Điều này được cho là do chẩn đoán qua nội soi tử cung dựa trên sự hiện diện của phù nề, sung huyết và/hoặc các polyp nhỏ, tất cả đều là các triệu chứng có thể có do các tình trạng sinh lý bệnh khác.

Có dữ liệu cho thấy việc không điều trị sau khi phát hiện viêm nội mạc tử cung mạn tính không ảnh hưởng đến kết quả sinh sản¹⁷ (bằng chứng cấp 4). Nên tránh sử dụng kháng sinh cho đến khi có bằng chứng từ kết quả của các nghiên cứu chi tiết.

Xuất hiện tình trạng kháng kháng sinh

Việc tìm kiếm phương pháp điều trị lý tưởng cho viêm nội mạc tử cung mạn tính vẫn đang được tiến hành vì một số khía cạnh cần được xem xét, chẳng hạn như cách sử dụng và thời điểm điều trị cũng như phương pháp đánh giá hiệu quả khi dùng kháng sinh. Các chuyên gia có thể gặp khó khăn trong việc lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu vì dữ liệu hiện tại vẫn còn hạn chế. Cần phải tính đến những nguy cơ liên quan đến việc tạo ra tình trạng kháng thuốc, đặc biệt là trong những trường hợp bệnh nhân điều trị viêm nội mạc tử cung mạn tính không đầy đủ và lặp đi lặp lại¹⁸. Một mặt, tình trạng kháng kháng sinh gia tăng có liên quan đến việc tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng, biến chứng, kéo dài thời gian nằm viện và tăng tỷ lệ tử vong, mặt khác, kê đơn quá liều kháng sinh có liên quan đến việc tăng nguy cơ tác dụng phụ.

Mất cân bằng hệ vi sinh vật

Sự mất cân bằng lợi khuẩn tại tử cung do sử dụng kháng sinh phổ rộng là một mối đe dọa tiềm tàng và một số tác giả cho rằng đây là nguyên nhân ảnh hưởng tiêu cực đến kết cục thai kỳ ở bệnh nhân hiếm muộn.

Hiệu quả chi phí

Mặc dù không có nghiên cứu hiệu quả về chi phí để chứng minh điều này, chẩn đoán và điều trị viêm nội mạc tử cung mạn tính có thể đồng nghĩa với việc tăng thêm chi phí cho bệnh nhân.

Trì hoãn bắt đầu các phương pháp hỗ trợ sinh sản khác

Sự phức tạp liên quan đến chẩn đoán và điều trị làm cho viêm nội mạc tử cung mạn

tính trở thành một bệnh lý cần thời gian để giải quyết. Vẫn còn nhiều tác giả cho rằng cần theo dõi nội mạc tử cung bị ảnh hưởng, kết quả tế bào học và sinh thiết nội mạc tử cung bình thường trong ít nhất 6 tháng¹⁹. Yếu tố thời gian là một yếu tố cơ bản ở những bệnh nhân có vấn đề về hiếm muộn và việc điều trị quá tay làm trì hoãn thời gian bắt đầu các phương pháp hỗ trợ sinh sản khác.

Gây xơ hóa nội mạc tử cung, dính buồng tử cung và giảm khả năng mang thai

Viêm nội mạc tử cung mạn tính đã được chứng minh là có ảnh hưởng đến quá trình sửa chữa nội mạc tử cung và thúc đẩy sự tái phát của dính buồng tử cung. Các đặc điểm đặc trưng của viêm nội mạc tử cung mạn tính bao gồm những thay đổi về khả năng miễn dịch tại chỗ ở nội mạc tử cung, rối loạn tuần hoàn máu và tăng sản xuất các cytokine dẫn đến sự phát triển của xơ hóa, từ đó dẫn đến tình trạng thiếu oxy mô mạn tính và khả năng viêm. Hơn nữa, các biến chứng của phẫu thuật nội soi tử cung đối với dính buồng tử

cung ở những bệnh nhân này bao gồm thủng tử cung, nhiễm trùng, dính tái phát và vỡ tử cung trong lần mang thai tiếp theo²⁰.

THẢO LUẬN

Quá trình làm tổ bao gồm các giai đoạn khác nhau được điều chỉnh tinh vi bởi các tế bào miễn dịch và cytokine. Các nghiên cứu gần đây cho thấy viêm nội mạc tử cung mạn tính có thể gây ảnh hưởng tiêu cực đến quá trình này bằng cách ảnh hưởng đến thay đổi biểu hiện của các protein liên quan đến khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung (chẳng hạn như cytokine, yếu tố tăng trưởng và protein apoptotic). Trong những trường hợp như vậy, liệu pháp kháng sinh có thể khôi phục mô học nội mạc tử cung bình thường và cải thiện khả năng tiếp nhận. Một số nghiên cứu quan sát và hồi cứu đã phân tích giả thuyết này nhưng vẫn chưa được chứng minh đầy đủ.

Trong chẩn đoán ban đầu của các cặp vợ chồng hiếm muộn, việc đánh giá viêm nội mạc tử cung mạn tính không nên được thực



hiện cho đến khi một định nghĩa thống nhất được chấp nhận, các tiêu chuẩn chẩn đoán và điều trị cụ thể đã được thiết lập. Tuy nhiên, nó sẽ được khuyến khích ở những phụ nữ bị thất bại làm tổ nhiều lần và sẩy thai tái phát sau khi trải qua IVF với phôi khả thi, trước khi tiếp tục các quy trình hỗ trợ sinh sản tốn kém và là gánh nặng về tinh thần, tài chính cho bệnh nhân. Sự phát triển của các nghiên cứu đánh giá cả tác động thuận lợi của điều trị bằng kháng sinh như một lựa chọn điều trị khả thi trong việc cải thiện kết quả sinh sản ở phụ nữ hiếm muộn bị viêm nội mạc tử cung mạn tính và đưa ra các hướng dẫn lâm sàng phù hợp hơn cho vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(1):e12782.
- Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018 May;109(5):832–9.
- Bayer – Garner IB, Korourian S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecon – 1. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2001 Sep;14(9):877–9.
- Kushnir VA, Solouki S, Sarig – Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2016 Jun;75(6):672–7.
- Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Tartagni M, Marinaccio M, Bulletti C, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(6):514–8.
- Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1156–8.
- Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):344–50.
- Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):37–43.
- Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2013 May;69(5):509–17.
- Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2016 Jan;75(1):13–22.
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015 Feb 1;30(2):323–30.
- Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta – analysis. *Fertil Steril*. 2018 Jul 1;110(1):103 – 112.e1.
- Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(5):e12719.
- Moreno I, Cicinelli E, Garcia – Grau I, Gonzalez – Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;218(6):602.e1 – 602.e16.
- Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in – vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jun 25;387(10038):2622–9.
- El–Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C, Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in – vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jun 25;387(10038):2614–21.
- Fatemi HM, Popovic – Todorovic B, Amercyckx L, Bourgain C, Fauser B, Devroey P. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1293.e9 – 11.
- Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A, et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet – rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. *Vivo Athens Greece*. 2019;33(2):515–21.
- Tersoglio AE, Salatino DR, Reinchisi G, Gonzalez A, Tersoglio S, Marlia C. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? *JBRA Assist Reprod*. 2015 May 1;19(2):44–52.
- Liu L, Yang H, Guo Y, Yang G, Chen Y. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2019 May;111(5):1002 – 1010.e2.

