

doi: 10.17116/rosakush201616550-54

Комбинированное лечение больных с хроническим эндометритом

К.м.н. Т.А. СЕЛЕЗНЕВА¹, к.м.н. О.В. АБОЛОНИНА¹, д.ф.-м.н. С.В. СТОВБУН², Е.В. КОРОБКОВА², В.А. КУЧЕРОВ³

¹Лечебно-диагностическая клиника «ВитаНова» (гл. врач — Т.А. Селезнева), Волгоград, Россия; ²ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия; ³ООО «Лихвинские воды», Тульская область, пос. Рождество, Россия

Хронический эндометрит — одна из наиболее острых проблем современной гинекологии. Это обусловлено высокой частотой данной проблемы у женщин репродуктивного возраста, значимостью повреждения эндометрия как одной из причин невынашивания беременности, бесплодия и неудовлетворительных результатов вспомогательных репродуктивных технологий, а также снижения качества жизни женщин.

Цель исследования — повысить эффективность терапии у пациенток с хроническим эндометритом. **Материал и методы.** Были обследованы 116 пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Все пациентки были разделены на две группы: 1-я группа (основная) включала 86 женщин, которым проводилась внутриматочная (использовалась урологическая насадка) лазертерапия в сочетании с гелем Панавир. 2-я группа (контрольная) — 30 пациенток получали только базисную терапию, включающую антибактериальную, общеукрепляющую и витаминотерапию. Были использованы общеклинические, ультразвуковые, морфологические методы исследования. **Результаты.** Комбинированное лечение женщин с бесплодием и хроническим эндометритом — сочетанная внутриматочная лазертерапия с гелем Панавир — в значительной степени повышает эффективность лечения больных с хроническим эндометритом, оказывает положительный эффект на структурно-функциональное состояние эндометрия, маточный кровоток и способствует повышению результативности использования программ вспомогательных репродуктивных технологий и наступлению спонтанных беременностей. **Заключение.** Местное воздействие физического фактора в сочетании с иммунным определяет качественно новое терапевтическое действие. Целесообразно использование комбинированной терапии (внутриматочная лазерная терапия в сочетании с гелем Панавир) больных с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: хронический эндометрит, высокорезистентный кровоток, бесплодие, внутриматочная лазертерапия, Панавир.

Combined treatment in patients with chronic endometritis

T.A. SELEZNEVA, Cand. Med. Sci.¹; O.V. ABOLONINA Cand. Med. Sci.¹; S.V. STOVUN, Dr. of Phys.-Math. Sci.², E.V. KOROBKOVA²; V.A. KUCHEROV³

¹Vita-Nova Medical Diagnostic Clinic, Volgograd, Russia; ²N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ³ООО "Likhvinskies Vody", Rozhdestveno Settlement, Tula Region, Russia

Chronic endometritis is one of the most acute problems of modern gynecology. This is due to the high frequency of this problem in reproductive-aged women, to the significance of endometrial injury as one of the causes of miscarriage, infertility, poor outcomes of assisted reproductive technologies, and worse quality of life in the women. **Objective:** to improve the efficiency of therapy in patients with chronic endometritis. **Subjects and methods.** A total of 116 patients with chronic endometritis and reproductive dysfunction were examined. All the patients were divided into 2 groups: 1) 86 women received intrauterine laser therapy (a urologic nozzle was applied) in combination with Panavir gel (a study group); 2) 30 patients had only basic therapy including antibacterial, conditioning, and vitamin therapies (a control group). Clinical, ultrasound, and morphological studies were used. **Results.** Combined treatment in women with infertility and chronic endometritis is a combined intrauterine laser therapy with Panavir gel, which largely enhances the efficiency of treatment in patients with chronic endometritis, has a positive effect on the structural and functional state of the endometrium and uterine blood flow, and contributes to the higher efficiency of assisted reproductive technology programs and to the occurrence of spontaneous pregnancies. **Conclusion.** The local influence of a physical factor in conjunction with an immune one determines a qualitatively new therapeutic effect. It is reasonable to use combined therapy (intrauterine laser therapy in combination with Panavir gel) in patients with chronic endometritis and reproductive dysfunction.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: chronic endometritis, high-resistance blood flow, infertility, intrauterine laser therapy, Panavir.

Хронический эндометрит (ХЭ) — это хронический воспалительный процесс, протекающий с поражением функционального и базального слоев эндометрия [1].

Несмотря на многочисленность исследований и сведений о его значительной распространенности (60—65%), хронический эндометрит продолжает привлекать внима-

ние как отечественных, так зарубежных специалистов [2, 3].

Хронический эндометрит — одна из наиболее острых проблем современной гинекологии. Это обусловлено высокой частотой данной проблемы у женщин репродуктивного возраста, значимостью повреждения эндометрия как одной из причин невынашивания беременности, бесплодия и неудовлетворительных результатов вспомогательных репродуктивных технологий, а также снижения качества жизни женщин [3].

Ряд проведенных исследований [4], рассматривающих разные этапы патогенеза ХЭ, привели к большему пониманию механизмов развития нарушений в эндометрии и их влияния на течение беременности. Поскольку в условиях постоянного присутствия повреждающего агента в ткани не происходит завершения заключительной фазы воспаления — регенерации, то нарушается тканевой гомеостаз и формируется каскад вторичных повреждений [5]. Существенные изменения наблюдаются в иммунной системе. У пациенток с ХЭ наблюдаются изменения следующих параметров иммунитета: активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций, лимфоцитарная инфильтрация эндометрия, локальное увеличение Т-лимфоцитов, NK-клеток, титров IgM, IgA, IgG [6].

Иммунная система и неспецифические защитные силы, испытывая постоянную антигенную стимуляцию, неспособны полностью элиминировать инфекционный агент. Активация Т-лимфоцитов и макрофагов не может ограничить бактериально-вирусную колонизацию эндометрия, на фоне персистенции микроорганизмов в очаг хронического воспаления привлекаются мононуклеарные фагоциты, естественные киллеры, синтезирующие различные провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли — ФНО, интерлейкины — ИЛ-1, ИЛ-6) [7]. В результате этих иммунопатологических процессов происходят нарушение экспрессии стероидных рецепторов эндометрия и в связи с этим развитие локальной иммуносупрессии [8]. В результате в функциональном слое эндометрия вокруг желез появляются очаговые воспалительные инфильтраты, которые состоят из лимфоцитов, экспрессирующих CD 56⁺⁺⁺, CD 16⁺⁺, макрофагов (CD 68), плазматических клеток (CD 138) и фибробластов. Снижается индуцированная продукция ИНФ- α , ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-6 и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что свидетельствует об усилении Th-2-типа ответа для реализации механизма антителозависимой цитотоксичности. Подобные изменения вследствие несостоятельности иммунных механизмов регуляции прослеживаются и в патогенезе неспецифического ХЭ. У бесплодных женщин с ХЭ отмечаются отклонения в относительном содержании лимфоцитов по сравнению с женщинами, страдающими неутонченной формой бесплодия [9]. Неблагоприятным прогностическим признаком для наступления беременности является увеличение в эндометрии количества моноцитов, макрофагов, больших гранулярных лимфоцитов. Иммунологические изменения в эндометрии (лимфоцитарная инфильтрация, повышенное содержание плазматических клеток и иммуноглобулинов, изменение соотношений цитокинов Th-1- и Th-2-типов) нарушают процесс имплантации плодного яйца, а также могут самостоятельно являться причиной бесплодия и невынашивания беременности [9].

Следующая важная проблема у пациенток с ХЭ и нарушением репродуктивной функции — нарушение гемо-

динамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза, которое выявляется в 73% случаев. Проявляется это дефицитом капиллярных сетей, который восполняется за счет извилистости сосудов и, как следствие, повышением сопротивления кровотоку. Далее происходит фиброзирование стромы со склерозом стенок спиральных артерий и формирование большого количества сосудов капиллярного типа. Высокореzистентный кровоток в сосудах матки, снижение визуализации мелких артериальных сосудов выявляются у пациенток с исходным истончением эндометрия менее 7 мм. Таким образом, по данным клинических и инструментальных исследований, гипоплазия эндометрия в период «окна имплантации» характеризуется снижением показателей гемодинамики в сосудах матки [7].

В большинстве случаев хронический эндометрит диагностируется поздно и становится одной из главных причин бесплодия. Все попытки забеременеть заканчиваются самопроизвольным абортom [2].

Первоочередная задача доктора, к которому обратилась женщина с хроническим эндометритом, — подобрать наиболее эффективную схему лечения, позволяющую полностью устранить инфекционный агент и восстановить структуру эндометрия. Традиционные терапевтические методы лечения в ряде случаев являются неэффективными. В связи с этим в последние годы определенную актуальность приобретают исследования, направленные на изыскание немедикаментозных способов лечения, действующих на различные патогенетические звенья развития эндометрита, поиск новых технологий прегравидарной подготовки у женщин с морфофункциональными нарушениями эндометрия [6].

Все более широкое применение находят методы лечения такими различными физическими факторами, как лазер, магнит, электрофорез и другими в сочетании с антибактериальной, противовирусной и иммуномодулирующей терапией. Некоторые из этих методов уже предложены, апробированы и доказали свою эффективность [3]. В данном аспекте можно говорить о клинической эффективности сочетанного применения лазерной терапии и препарата Панавир в комплексном лечении — применение внутриматочной лазертерапии в сочетании с гелем Панавир.

Эффективность метода внутриматочной лазертерапии основана на принципе светоизлучения установленной длины волны. Под действием энергии лазерного излучения на слизистую оболочку матки повышаются окислительно-восстановительные процессы в тканях, усиливается микроциркуляция, улучшаются процессы кровоснабжения тканей, повышается потребление тканями кислорода, повышается клеточный иммунитет, стимулируются трофические и регенераторные процессы, ускоряется процесс заживления тканей. Лазерное излучение оказывает бактериостатическое, противовоспалительное и рассасывающее действие [1].

Отечественный препарат Панавир-гель, активной субстанцией которого является растительный полисахарид, полученный из растения *Solanum tuberosum* и относящийся к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения, имеет уникальный механизм действия, который позволяет напрямую влиять не только на вирус, но и стимулирует продукцию эндогенных интерферонов и обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Противовирусное действие Панавира включает несколько механизмов:

1. Препятствие адгезии вируса к поверхности клетки.
2. Блокада пенетрации вируса в клетку.
3. Нарушение синтеза капсидных белков и заключительной сборки вируса.

Характерными особенностями механизма противовирусной активности Панавира являются его влияние на ингибирование синтеза вирусных белков и повышение жизнеспособности клеток в культуре в присутствии вирусов, способное модулировать уровень лейкоцитарных ИНФ- α , ИНФ- γ .

Цель исследования — повышение эффективности терапии у пациенток с хроническим эндометритом.

Материал и методы

Были обследованы 116 пациенток, средний возраст которых составил 30,5 года, с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Среди них 32 пациентки с невынашиванием беременности, у которых наблюдались ранние выкидыши в 34,4%, неразвивающаяся беременность — в 47%, поздние выкидыши — в 8,83%, и 84 пациентки с бесплодием: с первичным бесплодием — 27,38% женщин, со вторичным — 72,62%. Средняя продолжительность бесплодия составила 3,5 года; неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) имели место у 25,6% пациенток.

Критериями включения в исследование были следующие:

- возраст — 22 года — 38 лет;
- овуляторный менструальный цикл;
- толщина М-эха не более 7 мм;
- нормальный гормональный профиль;

— признаки хронического эндометрита при ультразвуковом исследовании, результаты гистологического исследования материала, полученного при Пайпель-биопсии, данные доплерометрии эндометрия и миометрия.

Наряду с общеклиническим обследованием у пациенток в динамике проводились:

— мониторинг состояния М-эха с помощью УЗИ органов малого таза с 12—16-го дня менструального цикла;

— оценка гемодинамики сосудов матки во вторую фазу менструального цикла;

— морфологическое исследование биоптатов и соскобов эндометрия.

Оценивалась клиническая эффективность лечения по следующим параметрам:

— структурно-функциональному состоянию эндометрия [10], нарастанию эндометрия до 7 мм и более;

— улучшению маточного кровотока, снижению индексов резистентности при доплерографии сосудов миометрия и эндометрия;

— наступлению спонтанной беременности или удачным попыткам ЭКО переноса эмбрионов (ПЭ).

Все пациентки были разделены на две группы: 1-я группа (основная) включала 86 женщин, которым наряду с базисной терапией (антибактериальной, общеукрепляющей и витаминотерапией) проводилась внутриматочная (использовалась урологическая насадка) лазертерапия в сочетании с гелем Панавир.

Для проведения лазертерапии использовался аппарат Матрикс, который генерирует в непрерывном режиме оптическое излучение красного диапазона. Частота следова-

Таблица 1. Показатели индексов резистентности в ветвях маточных артерий у пациенток обследованных групп до лечения

Группа	ИР, радиальные артерии, день цикла		
	12-й	15-й	21-й
1-я	0,71±0,2	0,72±0,1	0,71±0,1
2-я	0,73±0,2	0,72±0,2	0,72±0,2
	ИР, базальные артерии, день цикла		
	12-й	15-й	21-й
1-я	0,60±0,1	0,61±0,2	0,59±0,3
2-я	0,61±0,1	0,61±0,2	0,60±0,2

Таблица 2. Показатели индексов резистентности в ветвях маточных артерий у пациенток обследованных групп после лечения

Группа	ИР, радиальные артерии, день цикла		
	12-й	15-й	21-й
1-я	0,66±0,2***	0,65±0,1***	0,66±0,1***
2-я	0,72±0,2	0,73±0,2	0,73±0,2
	ИР, базальные артерии, день цикла		
	12-й	15-й	21-й
1-я	0,51±0,3***	0,50±0,4***	0,48±0,3
2-я	0,60±0,1	0,61±0,1	0,59±0,2

Примечание. * — различие показателей в 1-й группе до лечения и после него достоверно ($p < 0,05$); ** — различие показателей в 1-й и 2-й группах достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика данных УЗИ органов малого таза (М-эхо) до лечения и после него

Параметр	1-я группа (n=86)		2-я группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
М-эхо, см	0,60±0,1	0,911±0,2*	0,62±0,2	0,69±0,2

Примечание. * — различие показателей до лечения и после него достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 4. Результаты гистологического исследования эндометрия до лечения и после него

Гистологическое исследование	1-я группа (n=86)		2-я группа (n=30)	
	до лечения абс. (%)	после лечения абс. (%)	до лечения абс. (%)	после лечения абс. (%)
Очаговый склероз	33 (38,4)	7 (8,2)	12 (40)	9 (30)
Очаговый склероз, лимфоидная инфильтрация с плазматическими клетками	27 (31,4)	2 (2,3)	9 (30)	7 (23,3)
Очаговый склероз, лимфоидная инфильтрация	6 (7)	1 (1,2)	3 (10)	2 (6,7)
Слизистая средней стадии пролиферации	4 (4,7)	1 (1,2)	2 (6,7)	1 (3,3)
Лимфоидная инфильтрация	16 (18,6)	5 (5,8)	4 (13,3)	3 (10)

Таблица 5. Частота наступления индуцированных (после ЭКО и ПЭ) и спонтанных беременностей у пациенток обследованных групп

Исход беременности	1-я группа (n=86)		2-я группа (n=30)	
	беременности индуцированные/спонтанные		беременности индуцированные/спонтанные	
	%	абс.	%	абс.
Своевременные роды	57/16,3	49/8	16,7/6,7	5/2
Самопроизвольный выкидыш в I и II триместрах	4,7/25	4/1	26,7/16/7	8/5

ния импульсов составляла от 80 до 1500 Гц, выходная мощность излучения достигала 13–14 мВт.

Панавир-гель вводился внутриматочно. Благодаря уникальному механизму действия, Панавир позволяет не только стимулировать продукцию эндогенных интерферонов, но и обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, что положительным образом влияет на реабилитацию рецепторного поля эндометрия.

Сеансы лазерной терапии проводились ежедневно. Курс лечения состоял из 8–10 сеансов в зависимости от индивидуальных особенностей течения заболевания. Лазерная терапия назначалась с 7–8-го дня менструального цикла.

2-ю группу (контрольную) составили 30 пациенток, которые получали только базисную терапию, включающую антибактериальную, общеукрепляющую и витаминотерапию.

Все пациентки дали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

На момент обследования у всех пациенток при гистологическом исследовании материала до лечения отмечались следующие признаки хронического эндометрита:

1. Воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов и расположенные

чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имели вид «лимфоидных фолликулов» и располагались не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в состав их входили также лейкоциты и гистиоциты.

2. Наличие плазматических клеток.

3. Очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, у 25 (21,5%) пациенток захватывающий обширные участки.

4. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике.

5. Толщина М-эха — не более 7 мм.

6. Наличие следующих показателей индексов резистентности в базальных и радиальных артериях на 12, 15 и 21-й день менструального цикла, представленных в **табл. 1**.

С учетом полученных данных проводилось комбинированное лечение больных 1-й группы, результаты которого представлены в **табл. 2**.

Так, положительный эффект в 1-й группе пациенток отмечен у 57,2%, улучшились показатели индексов резистентности ($p < 0,05$).

После проведенного лечения (**табл. 3**) в основной группе пациенток увеличились показатели М-эха ($p < 0,05$). По результатам гистологического исследования биоптатов эндометрия у обследованных больных до лечения и

после него отмечено значительное уменьшение после комбинированного лечения числа пациенток в 1-й (основной) группе, имевших морфологические признаки хронического эндометрита, по сравнению с таковым во 2-й (контрольной) группе (табл. 4).

Анализ наступления индуцированных (после ЭКО и ПЭ) и спонтанных беременностей у обследованных пациенток (табл. 5) показал, что применение комбинированного лечения у пациенток 1-й группы с хроническим эндометритом и бесплодием повышает у них частоту своевременных родов после применения программы ВРТ в 3 раза по сравнению с этим показателем у пациенток 2-й группы, а частоту своевременных родов при спонтанной беременности — в 2,4 раза.

Учитывая вышеизложенное, можно говорить о том, что комбинированное лечение больных с хроническим эндометритом страдающих бесплодием — применение сочетанной внутриматочной лазертерапии с гелем Панавир способствует нормализации структурно-функционального состояния эндометрия, маточного кровотока и повышению результативности применения программ

вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО и ПЭ) в целом и наступлению спонтанных беременностей, т.е. в значительной степени повышает эффективность лечения пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием.

Местное воздействие физического фактора в сочетании с иммунным определяет качественно новое терапевтическое действие.

ВЫВОДЫ

Использование предложенного метода лечения хронического эндометрита — применение лазертерапии с Панавир-гелем является клинически эффективным, так как способствует нормализации секреторной трансформации в эндометрии, а также улучшению эхографических характеристик эндометрия и маточного кровотока. Процент своевременных родов после применения данного метода и программ ВРТ достигает 57%, что в 3 раза превышает этот показатель эффективности лечения бесплодия в контрольной группе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Померанцева Е.И., Гайворонская О.С. Опыт применения гелий-неонового терапевтического лазера в рамках подготовки эндометрия в программах ВРТ. *Репродуктивные технологии сегодня и завтра: Материалы XIV Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека*. М. 2004;114. [Pomerantseva EI, Gaivoronskaya OS. Opyt primeneniya geliy-neonovogo terapevticheskogo lazera v ramkakh podgotovki endometriya v programmakh VRT [Experience of using a helium-neon laser therapy in the framework of the preparation of the endometrium in assisted reproductive technologies programs]]. *Reproductive technology today and tomorrow. Proceedings of the XIV International conference of the Russian association of human reproduction*. М. 2004;114. (In Russ.).]
2. Померанцева Е.И., Гайворонская О.С. Пути повышения эффективности программ ВРТ у пациенток с хроническим эндометритом. *Эмбрион человека как клинический и лабораторный объект*. Материалы Международной конференции. Екатеринбург. 2005;30. [Pomerantseva EI, Gaivoronskaya OS. Puti povysheniya effektivnosti program VRT u patsientok s khronicheskim endometritom [Ways to improve the effectiveness of VRT programs in patients with chronic endometritis]. *The human embryo as clinical and laboratory subject*. Proceedings of the International conference. Ekaterinburg. 2005;30. (In Russ.).]
3. Гайворонская О.С., Померанцева Е.И., Кузьмичев Л.Н., Зиновьева Л.А., Зорова Л.Д., Мешчерякова Ю.А. Возможности применения гелий-неонового терапевтического лазера для снижения репродуктивных потерь в I триместре беременности, наступившей после переноса криоконсервированных эмбрионов. *Акушерство и гинекология*. 2006;1:24-26. [Gaivoronskaya OS, Pomerantseva EI, Kuz'michev LN, Zinov'eva LA, Zorova LD, Meshcheryakova YuA. The possibility of using helium-neon laser therapy to reduce reproductive losses in the first trimester of pregnancy, occurring after transfer of cryopreserved embryos. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006;1:24-26. (In Russ.).]
4. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2007;9:6:45-52. [Dubnitskaya LV, Nazarenko TA. Chronic endometritis: diagnosis and treatment.] *Consilium Medicum*. 2007;9:6:45-52. (In Russ.).]
5. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит*. М.: Медицина. 2010. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. *Khronicheskii endometrit* [Chronic endometritis] M.: Meditsina. 2010. (In Russ.).]
6. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология*. 2014;16:1:104-109. [Tapil'skaya NI, Karpeev SA, Kuznetsova IV. Chronic endometritis — subclinical inflammatory disease of the pelvic organs. *Ginekologiya*. 2014;16:1:104-109. (In Russ.).]
7. Amsler L, Malouli D, DeFilippi V. The inflammasome as a target of odulation by DNA viruses. *Future Virol*. Author manuscript; available in PMC 2014.
8. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynec Obstet Invest*. 2009;68:2:108-115.
9. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynec Scand*. 2010;89:8:1061-1065.
10. Сидоренко В.В., Чикин В.Г., Глуховец И.Б. Способ количественной морфологической оценки степени выраженности хронического эндометрита. Патент РФ 2475742 RU. МПК 2013. [Sidorenko VV, Chikin VG, Glukhovets IB. Sposob kolichestvennoi morfologicheskoi otsenki stepeni vyrazhennosti khronicheskogo endometrita [A method of quantitative assessment of morphological severity of chronic endometritis] Patent R.F. 2475742 RU. МПК 2013. (In Russ.).]