

Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ^{1,2}, Г.Х. ТОЛИБОВА^{1,3}, К.В. ОБЪЕДКОВА¹, А.М. ГЗГЗЯН^{1,4}, И.Ю. КОГАН^{1,4}

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, Санкт-Петербург

N.I. TAPILSKAYA^{1,2}, G.KH. TOLIBOVA^{1,3}, K.V. OB'EDKOVA¹, A.M. GZGZYAN^{1,4}, I.YU. KOGAN^{1,4}

DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM FOR CHRONIC ENDOMETRITIS

¹D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint-Petersburg

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

⁴St. Petersburg University, Medical Faculty, Saint-Petersburg

Дефиниция

Хронический эндометрит (ХЭ) – это клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушениям циклической биотрансформации и рецептивности слизистой оболочки тела матки [1].

Кодирование по Международной классификации болезней

ХЭ впервые выделен как нозологическая форма в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра в 1975 г.

Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра предусматривает следующий вариант кодирования [1, 2]:

- N.71.1 Хронические воспалительные болезни матки.

Кодирование по МКБ-11:

- GA01.10 Хронический эндометрит.

Эпидемиология

Истинная распространенность заболевания остается неизвестной, что связано в первую очередь с инвазивностью методов инструментальной диагностики, отсутствием единого алгоритма морфологической диагно-

стики и комбинации маркеров для верификации диагноза, вследствие чего реальные цифры prevalenceности зафиксированы исключительно в определенных когортных группах [2, 3]. Полученные в когортных исследованиях показатели распространенности могут быть экстраполированы на все женское население и/или на женщин репродуктивного возраста [4]. Среди пациенток с диагнозом бесплодие, длительно и неудачно леченных всеми доступными методами, включая вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), ХЭ диагностируется приблизительно в 60% [5]. ХЭ является одним из наиболее частых заболеваний при патологии органов малого таза и диагностируется, по данным разных авторов, у 12–70% пациенток с невынашиванием беременности, бесплодием и неудачами ВРТ [6]. В классификации FIGO PALM-COEIN патология эндометрия инфекционного генеза является этиологическим фактором аномального маточного кровотечения [7, 8].

Этиология и патогенез

Основные причины развития ХЭ:

- контаминация полости матки «нерезидентной» микробиотой [9–13];
- неразвивающаяся беременность в анамнезе [1, 2];
- ятрогения (необоснованная хирургическая агрессия в отношении эндометрия) [1, 14];
- иммунологические нарушения (субклинический гиперответ иммунной системы на инвазию патогена или условно-патогенной микробиоты) [15–17].

Эндометрий является частью MALT-системы (MALT – mucosa-associated lymphoid tissue) человеческого организма, расположенной в генитальном тракте [15]. Вызванная микробной контаминацией эндометрия и опосредованная развитием воспаления гиперэкспрессия синдекана-1 (CD 138) нарушает процесс связывания антигенов с толл-подобными рецепторами дендритных клеток, что нарушает полноценность иммунного ответа и приводит к персистенции функционально аномальных лейкоцитов. Гиперэкспрессия синдекана-1 приводит к подавлению Th2-иммунного ответа, в результате чего нарушается иммунологическая толерантность организма к собственным структурам [18]. Таким образом, при ХЭ вследствие сверхэкспрессии синдекана-1 развивается дисбаланс Т-клеточного иммунитета с преобладанием Th1-клона, что нарушает иммунологическую толерантность к трофобласту эмбриона. Также гиперэкспрессия синдекана-1 на эпителиальных клетках обеспечивает распространение некоторых вирусных инфекций [19, 20]. Длительная персистенция нерезидентных микроорганизмов в полости матки приводит к накоплению видового разнообразия и формированию симбиотических микробных сообществ [21, 22]. Многочисленные микробиологические исследования подтверждают, что полимикробная микробиота эндометрия коррелирует с наличием ХЭ [13, 23].

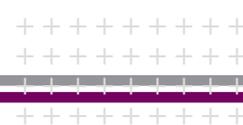
Хирургическая агрессия в полости матки может приводить [1–3]:

- к травматизации базального слоя эндометрия;
- резкому сокращению пула стволовых клеток эндометрия;
- повреждению сосудистого компонента и нарушению васкуляризации эндометрия;
- дополнительной контаминации эндометрия условно-патогенной микробиотой;
- механической инокуляции вирусных частиц в эпителиальные клетки.

Длительная персистенция микробных агентов и/или иммунопатологический процесс в эндометрии приводит к изменению времязависимых (в течение менструального цикла) профилей экспрессии генов эндометриальными и стромальными клетками [2, 16], что проявляется возможным нарушением процессов имплантации эмбриона в эндометрий и/или нарушением при децидуальной трансформации стромальных клеток эндометрия человека [24]. Эндометрий секреторной фазы при ХЭ иногда демонстрирует диссоциированное развитие эндометрия с сохранением желез пролиферативной фазы цикла, что характеризуется смещением окна имплантации с патологией имплантации бластоцисты и рецептивной готовностью эндометрия [5, 14, 25]. Также данные нарушения экспрессии генов являются основой для нарушений циклических изменений эндометрия, микроциркуляции и локального гемостаза, что может проявляться межменструальными кровянистыми выделениями, обильными и/или аномальными маточными кровотечениями [7, 8].

Клиническая картина

ХЭ является субклиническим заболеванием, поэтому поиск клинических симптомов не может помочь в диагностике ХЭ, поскольку клинические проявления данной локализации воспалительного процесса отсутствуют или незначительны, однако имеются некоторые клинико-анамнестические параллели [1–3].



Анамнестические:

- бесплодие;
- самопроизвольный выкидыш;
- раздельное диагностическое выскабливание полости матки или гистероскопия;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- инфекции, передаваемые половым путем;
- рецидивирующие инфекции семейства герпесвирусов (HSV 1 и 2 типов, герпес 6 типа).

Клинические:

- межменструальные кровянистые выделения;
- обильные маточные кровотечения;
- аномальные маточные кровотечения;
- синдром хронической тазовой боли.

Диагностика

Методические подходы к диагностике хронического воспаления, как системного, так и топического, определялись в течение десятилетий, и до настоящего времени имеются определенные разночтения в данной области [1–3].

Инструментальные методы исследования**Эхографическое исследование**

УЗИ эндометрия не является методом диагностики ХЭ, однако в силу рутинности и абсолютной безопасности данного исследования его можно использовать перед инвазивными исследованиями. Для получения более полной эхографической картины состояния эндометрия УЗИ целесообразно проводить в пролиферативную фазу менструального цикла.

Эхографические признаки субклинической патологии эндометрия, ассоциированной с вероятностью подтверждения ХЭ:

- утолщение эндометрия или «синдром тонкого эндометрия» (эхографически определяемая толщина эндометрия ≤ 7 мм, однако с учетом погрешности метода применяются значения < 6 мм и < 8 мм);
- повышение эхогенности эндометрия различной величины и формы в пролиферативную фазу;
- неровный контур эндометрия, неоднородная эхоструктура эндометрия, неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя;
- синехии в полости матки, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндотелиальной зоне миометрия;
- наличие газа в полости матки;
- расширения вен миометрия > 3 мм и параметрия > 5 мм.

Примечание. Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4).

Гистероскопия

Гистероскопическое исследование может быть рекомендовано в качестве метода первичной диагностики ХЭ, однако его назначение должно в значительной мере быть оправдано и обосновано по причине дополнительной хирургической агрессии на эндометрий. Гистероскопия должна решить не только диагностические, но и лечебные задачи, например, рассечение синехий и/или удаление полипов [9–12].

К гистероскопическим признакам ХЭ относятся [26, 27]:

- неравномерная толщина эндометрия;
- неравномерная окраска слизистой оболочки, очаговая или диффузная гиперемия, истончение слизистой, бледный оттенок, точечные кровоизлияния;
- полиповидные разрастания;
- внутриматочные синехии.

Примечание. Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1b).

Лабораторные методы исследования

Морфологическое исследование

Время осуществления биопсии эндометрия для верификации ХЭ относительно фаз менструального цикла (МЦ) до настоящего времени является предметом научно-практических дискуссий [24, 28, 29]. Многие авторы для диагностики ХЭ и другой патологии эндометрия предлагают выполнять биопсию эндометрия в 1-ю фазу цикла (на 8–11-й день), мотивируя это наличием в строме эндометрия наименьшего количества иммунокомпетентных клеток, поскольку количество предложенных антител физиологически увеличивается в фазу секреции после овуляции. Оценка патологии эндометрия в 1-ю фазу цикла не столь информативна, поскольку нормальное течение 1-й фазы не является гарантией полноценности трансформации эндометрия во 2-й фазе цикла, **а проводить повторную биопсию эндометрия дважды за цикл неприемлемо** [24, 29].

Результаты многолетних исследований по изучению эндометрия показали преимущества исследования во 2-ю фазу МЦ:

- оценка полноценности секреторной трансформации эндометрия в период, приблизительно соответствующий окну имплантации;
- высокая диагностическая значимость оценки экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в эндометрии;
- снижение риска травматизации базального слоя эндометрия вследствие физиологического увеличения толщины эндометрия;
- достаточный объем материала для проведения комплексного морфологического исследования (гистологического, иммуногистохимического, других видов при необходимости).

В зависимости от вариации МЦ (длительности цикла) и клинической картины оптимальным сроком для биопсии эндометрия является:

- 19–22-й день менструального цикла при 28-дневном цикле («нормопонирующая» вариация МЦ);
- 23–26-й день при 35-дневном цикле («постпонирующая» вариация МЦ).

Морфологический анализ эндометрия при искусственном цикле (если возникает необходимость определения оптимального режима приема эстрогенов и прогестерона/прогестагенов) возможен на 19–22-й день. Выбор данных временных интервалов связан прежде всего с морфофункциональным состоянием эндометрия в период предполагаемого «окна имплантации», которое соответствует средней стадии фазы секреции.

Оптимальное время биопсии эндометрия после неэффективных протоколов ВРТ. По нашим данным, оптимальным для выполнения биопсии является период через 4–6 месяцев после протокола. В то же время при проведении протокола ВРТ в естественном цикле или криопротоколе временной интервал может быть меньшим (до 2 МЦ). Данный временной промежуток обусловлен тем, что после неэффективных протоколов ВРТ несколько МЦ протекает с нарушениями морфофункциональных характеристик эндометрия как по типу гиперплазии без атипии, «лечебного патоморфоза», так и гипопластических изменений вплоть до функционально неактивного (индифферентного) эндометрия [24, 28, 29].

Pipelle-биопсия – процесс получения фрагментов эндометрия путем введения в полость матки гибкой пластмассовой трубки диаметром 3 мм и забор материала за счет создания отрицательного давления в трубке.

Преимущества Pipelle-биопсии: малоинвазивность и кратковременность процедуры; низкая травматичность, что позволяет проведение манипуляции в поликлинических условиях; не требует обезболивания, расширения цервикального канала.

Оптимальный объем материала – не менее 1,0 см³. Необходимость достаточного объема материала продиктована большим количеством микротомных срезов (3–4) и дальнейшей формулировкой адекватного комплексного гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) заключения о наличии патологического процесса на основании достаточного объема материала. Слишком малый объем биоптата не позволит корректно выполнить ИГХ.

Морфологические признаки хронического воспаления эндометрия

Классические признаки ХЭ при гистологическом исследовании определяются не всегда, что, вероятно, связано с изменением этиологического спектра воспалительного процесса, представленного на сегодняшний день преимущественно условно-патогенной микрофлорой, бактериально-вирусными ассоциациями и характеризующегося бессимптомным течением заболевания [1–3].

Классические гистологические признаки ХЭ базируются на наличии [24, 28, 29]:

- инфильтрации стромы эндометрия лимфоцитами, плазмócитами;
- формирования лимфоидных инфильтратов;
- склероза спиральных артерий;
- очаговой гиперплазии базального слоя;
- фиброза, склероза стромы.



Инфильтрация стромы эндометрия лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами. Данный признак иллюстрирует диффузный характер инфильтрации стромы эндометрия; в настоящее время существуют количественные показатели, характеризующие так называемую верхнюю границу наличия клеток (моноциты, лимфоциты – до 10 клеток в поле зрения при увеличении 400, плазмócиты – 0–1 клетка в поле зрения при увеличении 400).

Формирование лимфоидных инфильтратов (фолликулов). Лимфоидные инфильтраты состоят из плазмócитов, лимфоцитов, моноцитов; данный гистологический признак можно отнести к патогномоничным проявлениям хронического воспалительного процесса в эндометрии.

Склероз спиральных артерий. Характеризуется замещением мышечного слоя сосудов волокнами фиброзной ткани, вследствие чего сосуды теряют эластичность; при длительном течении воспалительного процесса может происходить частичная или полная облитерация сосудов.

Очаговая гиперплазия базального слоя. Строеение функционального слоя эндометрия может соответствовать дню МЦ, при этом строение базального слоя характеризуется базальной гиперплазией с наличием высокой пролиферативной активности желез и стромы; хочется обратить внимание на тот факт, что при получении биоптата эндометрия с помощью технологии аспирационной биопсии мы в большинстве случаев не получаем материал базального слоя эндометрия, поэтому данный признак, по естественным методическим причинам, чаще всего не может быть оценен при гистологическом исследовании.

Фиброз, склероз стромы эндометрия. Характеризуется повышением количества фибробластов и соединительнотканых волокон. Нейтрофильные лейкоциты в строме эндометрия могут присутствовать в период реэпителизации эндометрия (до 4-го дня менструального цикла) и в позднюю стадию фазы секреции для «инициации» отторжения эндометрия.

Примечание. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а).

Иммуногистохимическая диагностика

Иммуногистохимическая диагностика ХЭ как в 1-ю, так и во 2-ю фазы МЦ при оптимальном подборе антител не представляет трудности. В то же время с целью верификации ХЭ в пролиферативную и секреторную фазы цикла необходимо использовать разные диагностические наборы антител, поскольку, кроме патологического повышения количества иммунокомпетентных клеток, есть и физиологическое увеличение числа иммунокомпетентных клеток. На сегодняшний день, наряду с определением плазматических клеток в биоптате эндометрия, с целью диагностики ХЭ в большинстве лабораторий в нашей стране и в мире применяются дополнительные комбинации антител к иммунопозитивным клеткам – CD57⁺, CD3⁺, CD68⁺, CD163⁺, CD16⁺, CD14⁺, CD138⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD20⁺, HLA-DRII; CD16⁺, CD57⁺, CD138⁺ [18, 27].

Следует отметить, что использование некоторых антител для верификации ХЭ вызывает дискуссии из-за отсутствия референсных значений и физиологических колебаний количества клеток в зависимости от фазы менструального цикла. Многолетние исследования с применением различных методов морфологической диагностики биоптатов эндометрия позволили подобрать комбинацию провоспалительных маркеров для верификации ХЭ (CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD20⁺ В-лимфоциты, CD4⁺ Т-хелперы и CD138⁺ плазмócиты) [24, 28, 29].

Выбор данной комбинации антител связан с тем, что CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты) верифицируются в клетки, зараженные вирусами или внутриклеточными патогенами. Количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) в позднюю стадию фазы пролиферации, раннюю и среднюю стадии фазы секреции не имеет существенных различий по сравнению с первой половиной фазы пролиферации, поскольку их количество находится в обратной зависимости от концентрации прогестерона и эстрогена в крови. Имеют диффузное или очаговое расположение, а также возможно сочетание диффузного и очагового расположения в стромальном компоненте эндометрия. Именно данный маркер имеет высокую диагностическую значимость при оценке хронического воспаления в эндометрии при вирус-ассоциированных воспалительных процессах.

В-лимфоциты (CD20⁺) играют важную роль в диагностике первичного ХЭ и при обострении хронического воспалительного процесса в эндометрии бактериальной этиологии. Имеют диффузное или очаговое расположение либо сочетание диффузного и очагового расположения в стромальном компоненте эндометрия.

Т-хелперы (CD4⁺) осуществляют функцию стимулятора иммунного ответа за счет активации функциональной активности Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, моноцитов, НК-клеток. Диффузное или очаговое расположение, также возможно сочетание диффузного и очагового расположения в стромальном компоненте эндометрия. Имеют обратную связь с количеством CD8⁺. Отношение CD4⁺/CD8⁺ представляет собой отношение Т-хелперных клеток (с поверхностным маркером CD4) к цитотоксическим Т-клеткам (с поверхностным маркером CD8). Соотношение CD4⁺/CD8⁺ в периферической крови здоровых взро-

слых составляет примерно 2:1, и снижение соотношения $CD4^+/CD8^+$ связано со снижением устойчивости к инфекции. Нарушение соотношения с увеличением количества $CD8^+$ характерно особенно для цитомегаловирусной инфекции. Изменение иммунологического профиля в сторону иммуносупрессии определяется низким уровнем $CD4^+$ Т-клеток и повышением уровня цитотоксических лимфоцитов $CD8$ (сниженное соотношение $CD4^+/CD8^+$).

Плазмоциты ($CD138^+$) преобразуются из В-лимфоцитов при длительном течении хронического воспалительного ответа в ответ на стимуляцию этиологическим фактором. Кроме того, количество В-лимфоцитов и плазмоцитов в эндометрии незначительно изменяется в течение МЦ.

Не вызывает сомнений, что сочетание бактериально-вирусных ассоциаций является одним из важных факторов поддержания воспалительного процесса в эндометрии. Длительный хронический воспалительный процесс в полости матки с привлечением в очаг воспаления моноцитов, лимфоцитов, макрофагов и плазмоцитов служит фактором альтерации ткани и активации фиброгенеза в эндометрии. В последнее время для диагностики ХЭ в ряде морфологических лабораторий исследуют только маркер плазматических клеток ($CD 138^+$).

Клетки плазматического ряда могут не идентифицироваться с помощью ИГХ по следующим причинам:

- обострение длительно текущего ХЭ (особенно в случаях сочетания бактериально-вирус-ассоциированных ХЭ);
- нарушение и незавершенность В-бластической трансформации В-лимфоцитов ($CD20^+$) — предшественников плазмоцитов ($CD 138^+$);
- наличие фибропластических изменений стромального компонента;
- фиброз и склероз стромального компонента.

ХЭ независимо от нозологии и паритета характеризуется общностью морфологических проявлений: диффузная и/или очаговая мононуклеарная инфильтрация (моноциты, лимфоциты, плазмоциты, макрофаги), формирование фолликулоподобных структур, склероз сосудов и фибропластические изменения в строме. Мононуклеарные клетки — это обобщенное определение одноядерных клеток с несегментированными ядрами, кроме эритроцитов и сегментоядерных лейкоцитов. Исходы хронического воспаления не всегда являются обратимым процессом в связи с формированием фиброза и склероза, что приводит к нарушению рецепторного профиля эндометрия и детерминирует эндометриальную дисфункцию. Подбор единой панели антител для диагностики ХЭ вне зависимости от фазы цикла позволит унифицировать и устранить разноречивость трактовки полученных результатов [24, 28, 29].

Примечание. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2a).

Молекулярно-генетические исследования

Для назначения противомикробной химиотерапии в обязательном порядке необходимо провести молекулярно-генетическое исследование отделяемого из половых путей методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на абсолютные микробные и вирусные патогены и условно-патогенную микробиоту с использованием мультиплексных тест-систем [30]. Имеется множество клиническо-микробиологических данных, демонстрирующих, что полимикробная микробиота полости матки ассоциирована с высоким риском наличия ХЭ [9–13]. Однако взятие материала из полости матки нецелесообразно в силу инвазивности данной процедуры, при этом конкордантность между микробиотой полости матки и нижними отделами генитального тракта по большинству микробных агентов составляет 70–90% [13]. Нивелирование возможной дискордантности между микробным пейзажем в различных эпитопах урогенитального тракта достигается комбинированными режимами противомикробной химиотерапии [21, 23, 31].

Принципы терапии хронического эндометрита и методы лечения

Лечение ХЭ требуется только в случае нарушения фертильности и при неблагоприятном репродуктивном анамнезе [1].

Лечение ХЭ состоит из двух этапов.

Цель первого этапа заключается в элиминации микробных агентов из полости матки [31].

Цель второго этапа — восстановление морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани: коррекции фиброзирующих и склеротических процессов, последствий ишемии, восстановления гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия [1–3]. Дисбаланс факторов местного иммунитета также может лежать в основе недостаточной эффективности традиционных методов терапии [32–34].

Назначение антибактериальной терапии в случае подтверждения диагноза ХЭ позволяет добиться клинического выздоровления в 94% случаев. У пациенток с верифицированным диагнозом ХЭ и подтвер-



жденным микробным агентом антибактериальная терапия 1-й или 2-й линии в зависимости от данных повторной биопсии повышает удельный вес наступления клинической беременности в последующем протоколе вспомогательных репродуктивных технологий на 20%. Выбор группы противомикробных препаратов зависит от данных микробиологического исследования отделяемого из влагалища или полости матки, анамнестических указаний на использование антибактериальных препаратов в течение последнего года, выраженности клинической симптоматики и обширности воспалительного процесса [1–3, 31].

Основу базовой антибактериальной терапии должны составлять комбинации фторхинолонов и нитроимидазолов; цефалоспоринов III поколения, макролидов и нитроимидазолов, а также сочетание ингибитор-защищенных бета-лактамов антибиотиков с макролидами [31].

Особую категорию составляют пациенты с рецидивирующей инфекцией семейства герпесвирусов или случайно идентифицированными вирусами (HSV-1,2, CMV, HHV-6) в отделяемом из половых путей. Таким пациентам показана длительная вирус-супрессивная терапия ациклическими нуклеозидами (ацикловир, валацикловир, фамцикловир, суперлимф и т.д.) [1, 2, 4, 32, 34–36].

Для увеличения толщины и зрелости (соответствия эхографической структуры дню МЦ) эндометрия используют гормональную терапию. Использование эстрогенов в фазу пролиферации оказывает позитивное влияние и на гемодинамику в сосудах матки. Недостаточная эффективность гормональной терапии эстрогенами объясняется сниженной рецептивностью эндометрия. Гормональная терапия прогестагенами рекомендована для улучшения толщины эндометрия и ее кровоснабжения: комбинированные оральные контрацептивы с 1–5-го дня МЦ не менее 3 месяцев или прогестины с 16-го по 25-й день МЦ не менее 3 месяцев (дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день или микронизированный прогестерон по 100 мг 2 раза в день) [1–3].

Пациенткам с внутриматочными сращениями, фиброзными изменениями эндометрия, особенно после хирургического разрушения синехий, рекомендована антифибротическая терапия. Применение гиалуронидазы и азоксимера бромиды, кроме антифибротического действия, обеспечивает дополнительные противовоспалительные и хелатирующие эффекты [9–12].

Локальная цитокилотерапия иммунотропными цитокинами (интерлейкин-1, -2, -6, факторы некроза опухоли) обеспечивает более быстрое время наступления противовоспалительного эффекта в эндометрии, что в комплексной терапии позволяет уменьшить сроки лечения и за счет прямого противовирусного и антистафилококкового действия добиться стойкой элиминации вирусных и некоторых бактериальных агентов из полости матки. Препарат отечественного производителя представляет собой естественный комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов. Суперлимф демонстрирует противовоспалительную, антиоксидантную и регенераторную активность, что проявляется снижением выраженности воспалительных реакций и увеличением скорости эпителизации раневых дефектов [32–41]. Отмечено, что после проведения курса терапии препаратом улучшаются процессы ангиогенеза в ткани, отражающиеся в повышении плотности распределения трансмембранного белка CD34 [42].

Комментарии. Назначение локальной цитокилотерапии позволяет снизить проявления местного воспалительного процесса в эндометрии и его аутоиммунного процесса, что увеличивает вероятность наступления беременности.

Рекомендуется медикаментозная коррекция локальной гемодинамики (в сосудах матки), которая при ее гиповаскуляризации состоит в использовании донатора оксида азота (силденафила цитрата) у пациенток, ассоциированных в программы ВРТ. Также одним из препаратов, улучшающих гемодинамику, является сулодексид, антитромботическая активность которого связана с его взаимодействием с ингибиторами плазменных протеаз, включая антитромбин III и II кофактора гепарина. Применение сулодексида способствует выбросу тканевого фактора плазминогена и уменьшает активность ингибитора активации плазминогена, а также стимулирует синтез и секрецию простациклина, что приводит к снижению агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию, улучшая микроциркуляцию эндометрия. Эффекты сулодексида включают также увеличение резистентности к воздействию гомоцистеина, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибированию адгезии тромбоцитов и лейкоцитов в случае повреждения эндотелия. Сулодексид также обладает системным противовоспалительным эффектом, который проявляется в снижении синтеза интерлейкинов-1b, -6 и -8, матриксных металлопротеиназ-2 и -9, циркулирующих эндотелиоцитов.

Комментарии. Назначение вазодилаторов статистически значимо увеличивает частоту живорождений.

Среди немедикаментозного лечения выделяют:

- хирургическое лечение — гистероскопия;
- орошение эндометрия смесью газов CO₂ и N₂;
- физиотерапевтическое лечение.

Хирургическое лечение является обязательным при наличии внутриматочных синехий, аномальных маточных кровотечений, полипов эндометрия. Оперативная гистероскопия представляет собой простой, безопасный, быстрый, хорошо переносимый, обладающий высокой эффективностью хирургический метод лечения. Гистероскопия рассматривается как оптимальный подход к лечению с целью восстановления формы полости матки при внутриматочных синехиях, нормализации эндометрия и восстановления фертильности [9–13].

Орошение эндометрия смесью из углекислого газа и азота способствует усилению кровообращения в слизистой и увеличению толщины базального и функционального слоев эндометрия. Углекислый газ оказывает сосудорасширяющее действие, которое сопровождается усилением метаболизма и восстановлением рецепторной чувствительности. Азот необходим для обеспечения дыхания и жизнедеятельности клеток. Методика предусматривает проведение трех орошений в течение 1-й фазы МЦ и демонстрирует положительный эффект в отношении роста эндометрия, достигающего приемлемой величины к моменту переноса эмбриона [39].

Показанием для применения физических факторов в лечении ХЭ является наличие инфильтративных, фиброзных и склеротических изменений в эндометрии, что приводит к нарушению его микроциркуляции и плохому проникновению лекарственных препаратов, созданию их эффективной достаточной концентрации. Кроме этого, у ряда пациенток имеются побочные эффекты или аллергические реакции при применении лекарственных препаратов.

Физиотерапевтическое лечение:

- электроимпульсная терапия, интерференц-терапия, переменное магнитное поле низкой частоты, низкочастотный ультразвук, вагинальный электрофорез, начиная с 5–7-го дня МЦ (стандартная продолжительность курса 10 дней);
- электрофорез цинка, магния, кальция гальваническим током в режиме постоянного тока по абдоминально-сакрально-вагинальной методике. Время процедуры 20 минут. Интенсивность от 2 мА до 6–10 мА. Частота сеансов 1–2 раза в день с интервалом не менее 2 ч. 15 процедур на курс;
- низкочастотная магнитотерапия по абдоминальной или вагинальной методике 2 раза в день с 5-го дня МЦ, курс 10–15 процедур;
- интерференц-терапия в режиме постоянного тока. Время процедуры 20 минут. Частота сеансов 1–2 раза в день с интервалом не менее 2 ч. 15 процедур на курс.

Перспективное лечение

В настоящее время происходит накопление научных знаний в отношении трех вариантов лечения.

1. Системное, внутриматочное или комбинированное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим, ленограстим) и его пегилированных форм (пэгфилграстим, эмпэгфилграстим) [38, 39].
2. Системное, топическое или комбинированное введение аутологичных или аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из костного мозга, провизорных органов или жировой ткани, или биомедицинского клеточного продукта на их основе [40].
3. Топическое введение супернатанта, выделенного из культур мезенхимальных стволовых клеток [40].
4. Применение рекомбинантного сосудисто-эндотелиального фактора роста и/или других проангиогенных факторов (фактора роста фибробластов, инсулиноподобного фактора роста-1 и т.д.) [2, 3].
5. Применение рекомбинантного гормона роста [2, 3].

Литература/References

1. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология. 2014; 16(1): 104-9. [Tapilskaya N.I., Karpeev S.A., Kuznetsova I.V. Subclinical inflammatory diseases of the pelvic organs: chronic endometritis. Gynecology. 2014; 16(1): 104-9. (in Russian)].
2. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. Fertil Steril. 2018; 110(3): 344-50. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012>.
3. Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. Int J Fertil Steril. 2020; 13(4): 250-6. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>.
4. Espinós J.J., Fabregues F., Fontes J. et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. Reproductive BioMedicine Online. 2021; 42(5): 939-51. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.02.003>.