

© Ю. В. Ковалева, 2016
УДК 618.14-002.5-08

Ю. В. Ковалева
канд. мед. наук

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Трехэтапная терапия хронического эндометрита в целях восстановления репродуктивной функции

Несмотря на значительные успехи репродуктивной медицины, в том числе методов вспомогательной репродукции, частота наступления беременности после лечения хронического эндометрита все еще остается низкой, что диктует необходимость тщательной подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, особенно у женщин с ранее безуспешными исходами программы. Поэтому остаются актуальными разработка и введение в лечебный алгоритм эффективных способов терапии данного заболевания, направленных на восстановление репродуктивной функции. Характерными особенностями хронического эндометрита являются гемоциркуляторные нарушения в сосудах матки и сосудистом бассейне малого таза, изменение локального иммунитета в эндометрии с активацией клеточных и гуморальных реакций воспаления в виде увеличения лейкоцитарной инфильтрации и повышенной выработки цитокинов. Длительное течение такого процесса обуславливает развитие фиброза, что ведет к хронической тканевой гипоксии, потенцированию воспаления и нарушению процессов децидуализации, препятствующему успешной имплантации. В статье показан трехэтапный подход к комплексной терапии хронического эндометрита, каждый из которых направлен на решение конкретных задач, что, в конечном итоге, будет способствовать восстановлению структурных и функциональных характеристик эндометрия и успешному наступлению беременности.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, невынашивание беременности, неудачи имплантации

Этиопатогенез структурных и функциональных изменений в эндометрии при хроническом эндометрите

Общепринятой в настоящее время является точка зрения о возникновении хронического воспаления в эндометрии в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами — представителями микробиоценоза, с другой. Длительная и нередко малосимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выраженным изменениям в его структуре, вызывает нарушение пролиферации и циклической трансформации, препятствует нормальной имплантации и плацентации, формируя неадекватный патологический ответ на наступившую беременность.

Причиной хронического воспаления в любой ткани является персистенция повреждающего агента, которая обусловлена, с одной стороны, особенностями патогенного микроорганизма, а с другой, разнообразными дефектами в системе самозащиты макроорганизма. Крайне важна при данной патологии функциональная активность иммунной системы, особенно факторов местного иммуните-

та: провоспалительных и регуляторных цитокинов, факторов роста, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ, регуляторов апоптоза.

Необходимо отметить, что в 30 % случаев при гистологически верифицированном хроническом эндометрите (ХЭ) выявляют стерильные посевы эндометрия, что свидетельствует о существенной роли условно-патогенной флоры в развитии воспалительного процесса или недостаточной детекции возбудителя (особенно в случае вирусной инвазии). Кроме этого, постепенно значение первичного возбудителя утрачивается, и основную роль в заболевании приобретают вторичное инфицирование, иммунные расстройства и нарушение функции пораженного органа.

По современным представлениям, практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище, за исключением лакто- и бифидобактерий, могут принимать участие в воспалительном процессе. Микроэкологические нарушения нередко служат механизмом запуска, а в последующем — и поддержания патологического процесса. В настоящее время сформировалось две предположительно противоположные точки зрения на роль инфекционного фактора в генезе ХЭ. Наиболее традиционное, устоявшееся мнение указывает на ведущую роль условно-патогенных аэробно-анаэробных микроорганизмов, которых выявляют в верхних отделах полового тракта в 60 % случаев

Юлия Викторовна Ковалева
e-mail: yuliya_kovalyova@inbox.ru

и более [1, 2]. Другие исследователи [3] утверждают, что присутствие микроорганизмов в полости матки не обязательно имеет этиологическое значение. Согласно традиционной точке зрения, условно-патогенные микроорганизмы являются пусковой причиной воспаления, что подтверждается наличием микроорганизмов в эндометрии при гистологически подтвержденном ХЭ в 73,1 % случаев. При отсутствии морфологических признаков ХЭ микробные агенты в эндометрии выявляют только у 5 % пациенток [1]. Бактериально-вирусная колонизация эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма (системы комплемента, фагоцитоза) полностью элиминировать инфекционный агент, и в то же время имеет место ограничение его распространения за счет активации *T*-лимфоцитов (*T*-хелперов, натуральных киллеров) и макрофагов.

В отличие от острого воспаления, хроническое нередко утрачивает свой биологический смысл, так как в данном случае способность ткани к уничтожению и элиминации повреждающего фактора и полноценной регенерации значительно снижается или отсутствует. Персистенция микроорганизмов, относящихся к нормальной и условно-патогенной микрофлоре человека, обусловлена тем, что они имеют общие антигены с тканевыми антигенами организма, поэтому важное место в патогенезе хронического воспаления занимает аутоиммунная агрессия. Показано, что в патогенезе неспецифического ХЭ определяющую роль играет так называемый постинфекционный аутоиммунный синдром [4], который проявляется резким повышением в сыворотке крови уровня аутоантител к белкам эндометрия и провоспалительных цитокинов, продуцентами которых являются *Th*-1 лимфоциты (*TNF-α* и интерферон- γ), увеличением инфильтрации эндометрия *CD16+* и *CD56+* *NK*-клетками, *B*-клетками и активированными лимфоцитами *HLA-DR+*, а также нарушением экспрессии рецепторов половых стероидов в эндометрии. В результате индукции аутоиммунных реакций при помощи перекрестных антигенов и развития вторичного иммунодефицита, микроорганизмы становятся нечувствительными к влиянию иммунной системы хозяина, с одной стороны, а с другой, аутоантитела разрушают не только поврежденные, но и здоровые ткани органа [5]. Поскольку иммунный ответ эндометрия неполноценен, условно-патогенная флора в полости матки со временем может стать ведущим микробным фактором воспалительного процесса.

Хроническая активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушение микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия. Совместно с провоспалительными цитокинами, в частности *TNF-α*, происходит синтез белков воспаления — коллагеназы, эластазы, активатора плазминогена, что способствует развитию фиброза за счет стимуляции пролиферации фибробластов, накоплению коллагена и образованию фибрина. Формирующаяся в этих условиях гиперактивность фагоцитов стимулирует функции фибробластов, что в условиях ослабленного иммунного ответа приводит к усиленному синтезу компонентов соединительной ткани [6]. Формирование локального фиброза является причиной нарушений локальной гемодинамики, что поддерживает продуктивное течение воспалительного процесса. Периваскулярный и стромальный склероз вызывает хроническую тканевую гипоксию и нарушение процессов децидуализации.

ХЭ у пациенток с нарушением репродуктивной функции при его клинически малосимптомном течении характеризуется гемоциркуляторными нарушениями в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза, изменениями эхоструктуры эндометрия, дисбалансом между содержанием про- и антиангиогенных факторов роста на системном и локальном уровне [7]. Микроциркуляция является структурно-функциональной единицей системы кровообращения, где происходит обмен между кровью и тканями, что обеспечивает эффективное функционирование различных клеточных структур. Выявлена высокая частота нарушений в системе микроциркуляции у женщин с привычным невынашиванием беременности и неудачными попытками ЭКО, обусловленными ХЭ. Так, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, имели место, в основном, изменения общей микроциркуляции по гиперемически-застойному типу (72 %), в то время как сочетание структурных изменений эндометрия со сниженным кровотоком, по данным доплерометрии при УЗИ, как правило, сопровождалось спастическим типом микроциркуляции (28 %) [8].

Лечение хронического эндометрита

Терапия ХЭ является сложной проблемой, и стандарты ее окончательно не разработаны. Сложность лечения этого заболевания у пациенток с нарушением репродуктивной функции заключается в том, что необходимо не только добиться элиминации возбудителя, но и восстановить структуру и функциональную активность

эндометрия. Длительное течение воспалительно-го процесса обуславливает развитие рассеянного или очагового (чаще периваскулярного и перигландулярного) фиброза стромы эндометрия, что ведет к гипоксии и вновь потенцирует воспаление. В этой связи, по мнению большинства авторов, лечение ХЭ должно быть комплексным, включающим антибактериальную, метаболическую, антиоксидантную, иммуномодулирующую терапию и физиолечение [9]. Современным считается этапный подход в лечении данной патологии.

На *первом этапе* необходимо элиминировать повреждающий агент или, в случае вирусной инвазии, снизить его активность. Для этого используют этиотропные препараты с учетом чувствительности выделенной флоры, а также иммуноотропные средства.

В отношении необходимости антибактериальной терапии при ХЭ существуют различные точки зрения и продолжаются дискуссии. Предполагается, что в современных условиях антибиототики стоит использовать лишь при проявлении признаков обострения заболевания, в том числе возникающего в ответ на физиотерапевтические процедуры, а назначение их в период ремиссии необоснованно, поскольку зачастую приводит к развитию дисбактериоза, суперинфекции (аутоинфекции условно-патогенной флорой) и отягощению уже имеющегося воспалительного процесса в матке.

Безусловно, необходимость санации эндометрия не вызывает сомнений, однако традиционная антибиотикотерапия хронического неспецифического эндометрита в большой доле случаев оказывается малоэффективной, принимая во внимание постепенную смену приоритетных возбудителей, развитие резистентности к антибиотикам и низкую их концентрацию в очаге воспаления, а также селекцию устойчивых штаммов микроорганизмов. Процессы гиперплазии соединительной ткани с последующим склерозированием и микроциркуляторные нарушения в тканях матки в виде венозного застоя препятствуют поступлению лекарственных веществ в воспаленный эндометрий. Все это так или иначе приводит к недостаточному эффекту от лечения.

Одним из направлений, повышающих эффективность противoinфекционной этиопатогенетической терапии, является разработка адекватных методов направленной иммунокоррекции в комплексной терапии. Изменения в иммунном статусе пациенток с ХЭ и постинфекционный аутоиммунный синдром обосновывают необходимость иммуномодулирующей терапии в со-

ставе комплексного лечения для повышения активности компенсаторно-защитных механизмов и восстановления нарушенных показателей иммунной системы.

При ХЭ наиболее целесообразно применение препаратов, влияющих на макрофагальное звено иммунитета, так как фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных микроорганизмов, которые являются постоянным компонентом воспаления. Кроме того, активация фагоцитарных клеток вызывает естественную, легко обратимую активацию всех компонентов иммунной системы. По результатам клинических исследований, в комплексном лечении ХЭ доказали свою эффективность такие препараты, как Галавит, Полиоксидоний и его комбинация с гиалуроновой кислотой (Лонгидаз), Имунфан, Генферон и некоторые другие. Введение в комплекс лечения препаратов с иммуномодулирующей активностью значительно ускоряет процессы восстановления ткани, способствует устранению симптомов интоксикации и восстановлению менструальной и репродуктивной функций.

Второй этап лечения ХЭ после этиотропной и иммунотерапии, так называемый «реабилитационный», направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений. Цели данного этапа — коррекция метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановление гемодинамики и коррекция ишемических повреждений, активация антиоксидантной системы, трофотропное воздействие, регенерация ткани, восстановление активности рецепторного аппарата эндометрия. Для этого используют препараты, улучшающие обменные процессы в тканях, комплексы метаболитов и адаптогенов, системную энзимотерапию, а также физические факторы, в частности преформированные. Согласно современным представлениям, репаративная регенерация протекает наиболее полноценно на фоне прерывистого функционального напряжения тканей, чередующегося с их функциональным покоем. Созданию таких условий могут способствовать преформированные физические факторы, позволяющие в широких пределах варьировать параметры воздействия.

Физические факторы, эффективность которых доказана при лечении ХЭ: лазеротерапия, переменное магнитное поле низкой частоты, электроимпульсная терапия, синхронное электроимпульсное, лазерное и магнитное воздействие, низкочастотный ультразвук (в том числе, ультразвуковая кавитация), микроволны сантиметрового диапазона, лекарственный электрофорез

импульсными токами (флюктуирующими, синусоидально-модулированными, диадинамическими), ток надтональной частоты, интерференционные токи.

Данные эхографии, предшествующей лечению, позволяют не только определить противопоказания к отдельным видам физических энергий, но и предпочесть физические факторы с преимущественными терапевтическими эффектами. Так, преимущественно противовоспалительным эффектом действия обладают магнитное поле и лазерное излучение, которые лучше назначать пациенткам с преобладающими экссудативными изменениями (характерные эхографические признаки: наличие жидкости или газа в полости матки, неоднородная структура эндометрия). У больных с выраженным фиброзом и дистрофическими изменениями (характерные эхографические признаки: гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, асимметрия передней и задней его стенок, толщина эндометрия менее 8 мм, его «незрелость») следует применять физические факторы с преимущественно трофотропным и дефиброзирующим действием — электроимпульсная терапия, интерференционные токи, токи надтональной частоты, ультразвук в импульсном режиме, электротермотерапия и др. [10].

Индукированное применением физических методов ремоделирование молекулярных характеристик эндометрия приводит к восстановлению его рецептивности: регрессу воспаления и фиброза, регуляции процессов ангиогенеза, регенерации и рецепции половых стероидов. Эффективность применения лечебных физических факторов различной природы зависит от соответствия преобладающего эффекта лечебного действия ведущему синдрому или патогенетическому варианту заболевания. Электролечебные физические факторы наиболее эффективны при фиброзе эндометрия, магнитолечебные — при его воспалении и нарушениях локальной гемодинамики и микроциркуляции [10].

Использование физических факторов электромагнитной природы у пациенток с внутриматочной патологией формирует значимый лечебный эффект, связанный с изменением характера менструальной кровопотери, уменьшением болевых ощущений, восстановлением регионарной и органной гемодинамики.

Третий этап. Повышение уровня провоспалительных цитокинов (*IL-1*, *IL-6*) через синтез стероидной сульфатазы влияет на биологическую активность эстрогенов в эндометрии, что вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации эндометрия.

Очаговые воспалительные инфильтраты в эндометрии, склеротические изменения сосудов, фиброз стромы, характерные для ХЭ, приводят к нарушению способности эндометрия воспринимать гормональную стимуляцию, а следовательно, к нарушению циклических процессов и менструальной функции. Патогенетическим механизмом неполноценной секреторной трансформации в этом случае является снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии. Сниженная экспрессия рецепторов к стероидным гормонам при ХЭ может приводить к недостаточным пролиферативным и секреторным изменениям в эндометрии. На сегодняшний день известно, что в фазу пролиферации высокий уровень эстрадиола в крови усиливает экспрессию собственных рецепторов, а также рецепторов прогестерона в эндометрии. Секреторная трансформация эндометрия и, соответственно, его способность к адекватной имплантации эмбриона зависят от полноценного воздействия эстрогенов во время 1-й фазы менструального цикла и достаточной концентрации и длительности секреции прогестерона в лютеиновую фазу. В связи с этим, необходимо включение в комплекс реабилитационных мер гормональных препаратов.

Реабилитация эндометрия заключается в применении циклической гормонотерапии натуральными эстрогенами и прогестероном для усиленной пролиферации во всех структурах эндометрия, включая сосуды, питающие эндометрий, и создания затем адекватной секреторной трансформации в функциональном слое. Назначение только гестагенных препаратов во 2-й фазе цикла будет недостаточным, так как неполноценная секреторная трансформация эндометрия обусловлена не только или не столько сниженным уровнем прогестерона во 2-ю фазу цикла, сколько нарушением экспрессии рецепторов к прогестерону.

Циклическую гормональную терапию следует начинать в период «последствия» физиотерапии. Особенно важно гормональную терапию назначать пациенткам, у которых толщина эндометрия во 2-ю фазу цикла составила менее 7 мм.

Для гормонотерапии используют препараты, содержащие натуральные эстрогены, которые значительно улучшают процессы регенерации в эндометрии. В настоящее время для циклической гормональной терапии используют комбинированный препарат, содержащий 2 мг 17 β -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, а также сочетанная терапия препаратами натуральных эстрогенов и прогестерона. Циклическая гормональная терапия обеспечивает высокий уровень

экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, ускорение внутриклеточных регенеративных реакций с реализацией секреторного фенотипа в эндометрии.

Заключение

Комплексная терапия ХЭ, включающая физиотерапевтические методы, системную энзимотерапию, иммуномодулирующие средства и заместительную гормональную терапию, приводит к восстановлению чувствительности эндометрия к гормональной регуляции, подавлению воспалительного процесса: снижению в эндометрии количества *CD16+* *NK*- и *B*-клеток, лимфоцитов, экспрессирующих маркеров активации *HLA-DR+*. На системном уровне наблюдают снижение спонтанной продукции и содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов, уве-

личение индуцированной продукции, нормализацию показателей функциональной активности фагоцитарного звена и гуморального ответа, что позволяет снизить частоту последующего невынашивания беременности.

Большое значение имеет последовательность применения медикаментозных средств и физических факторов. Противовоспалительная терапия может либо предшествовать физиолечению, либо сочетаться с ним. Метаболическая терапия может сопутствовать физиолечению. Вазоактивные препараты следует назначать после физиотерапии. Прием препаратов прогестерона возможен как во время физиолечения, так и в период последствия. Циклическую гормональную терапию предпочтительно проводить в период последствия физиотерапии или после его истечения.

Литература

1. *Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R. et al.* Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies // *Fertil. and Steril.* 2008. Vol. 89 (3). P. 677–684.
2. *Ness R. B., Soper D. E., Holley R. L. et al.* Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial // *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2002. Vol. 186. P. 929–937.
3. *Espinoza J., Erez O., Romero R.* Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery // *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2006. Vol. 194. P. 630–637.
4. *Михнина Е.А.* Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2009.
5. *Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А.* Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом // *Рус. мед. журн.* 2013. № 14. С. 751–755.
6. *Kitaya K., Yasuo T.* Immunohistochemical and Clinicopathological Characterization of Chronic Endometritis // *Amer. J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 66 (5). P. 410–415.
7. *Smith M., Hagerty K. A., Skipper B., Bocklage T.* Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 // *Int. J. Gynec. Pathol.* 2010. Vol. 29 (1). P. 44–50.
8. *Гайдарова А. Х., Кульчицкая Д. Б., Котенко Н. В.* и др. Оценка состояния микроциркуляторного русла у пациенток позднего репродуктивного возраста с хроническим эндометритом методом лазерной доплеровской флоуметрии // *Вестн. восстановит. мед.* 2013. № 5. С. 49–52.
9. *Ковалева Ю. В.* Хронический эндометрит. СПб.: Изд-во Политехнич. ун-та, 2010.
10. *Силантьева Е. С.* Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2008.

Yu. V. Kovaleva

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Three-stage treatment of chronic endometritis in order to restore reproductive function

The incidence of chronic endometritis is now quite high, and despite significant progress of reproductive medicine, including the methods of assisted reproduction, the pregnancy rate after treatment of the disease is still low. This requires careful preparation of the endometrium for implantation of the embryo, especially in women with a history of unsuccessful outcomes of the program. Therefore, the development of effective therapies for chronic endometritis to restore reproductive function, and their introduction into the therapeutic algorithm remain relevant. The characteristic features of chronic endometritis are hemo-circulatory disorders in the blood vessels of the uterus and the pelvic vascular pool, changing the local immunity in the endometrium with the activation of cellular and humoral responses of inflammation in the form of increased leukocyte infiltration and increased production of cytokines. Long duration of such a process leads to the development of fibrosis, which leads to chronic tissue hypoxia, potentiation of inflammation and disruption of decidualization that impair successful implantation. The article listed a three-stage approach to the treatment of chronic endometritis, each of the stages that is aimed at solving specific problems. This eventually would restore the structural and functional characteristics of the endometrium and contribute to successful pregnancy.

Key words: *chronic endometritis, infertility, pregnancy loss, implantation failure*