

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОПЛАСТИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА: АРГУМЕНТАЦИЯ ОТКАЗА ОТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

DOI: 10.17691/stm2016.8.4.13

УДК 618.14–002.2–08–035.2:615.281

Поступила 17.09.2015 г.

© **Н.Ю. Каткова**, д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии¹;
Г.О. Гречканев, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии¹;
Т.С. Качалина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии¹;
Е.С. Купцова, врач гинекологического отделения стационара №1²;
Л.Д. Андосова, д.м.н., профессор кафедры лабораторной диагностики ФПКВ¹;
Е.М. Кучер, врач гинекологического отделения³;
И.А. Черемушкина, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФПКВ¹;
О.И. Гусева, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПКВ¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России, Н. Новгород, 603005, Нижне-Волжская набережная, 2;

³Выксунская центральная районная больница, Выкса, Нижегородская область, 607060, ул. Красные Зори, 16/2

Цель исследования — обоснование отказа от антибактериальной терапии при гипопластическом варианте хронического эндометрита.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 116 пациенток с отягощенным репродуктивным анамнезом (бесплодие, невынашивание, неудачные попытки ЭКО и ПЭ), которым при комплексном обследовании (гистероскопия, морфология и иммуногистохимия эндометрия) был выставлен диагноз гипопластического варианта хронического эндометрита. Работа проводилась в два этапа. На первом этапе при обследовании пациенток обосновывался аутоиммунный генез заболевания. На втором этапе пациентки были разделены на две группы — основную (84 женщины) и контрольную (32 женщины). В контрольной группе пациентки получали традиционную антибактериальную терапию с одновременным применением трофотропных средств (гидролизат плаценты — Ланенек, флеботоник диосмин 600). В основной группе мы отказались от антибактериальных препаратов, включив в терапию только иммуномодулирующие трофотропные препараты.

Результаты. Установлено, что традиционная терапия не оказывает влияния на клеточный состав эндометрия (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺) и показатели гуморального иммунитета. При использовании только иммуномодулирующих трофотропных средств были зафиксированы положительные тенденции в нормализации клеточного состава эндометрия, уменьшились показатели аутоиммунизации (IgG), произошло улучшение кровоснабжения миометрия и эндометрия, отмечено увеличение толщины эндометрия.

Закключение. Гипопластический вариант хронического эндометрита — типичный аутоиммунный процесс, назначение антибиотиков при котором бесполезно. В то же время выявленные положительные тенденции при использовании иммуномодулирующих трофотропных средств показали целесообразность их введения.

Ключевые слова: гипопластический вариант хронического эндометрита; гидролизат плаценты; диосмин 600; антибиотикотерапия.

Как цитировать: Katkova N.Yu., Grechkanov G.O., Kachalina T.S., Kuptsova E.S., Andosova L.D., Kucher E.M., Cheryomushkina I.A., Guseva O.I. Treatment of the hypoplastic variant of chronic endometritis: arguments against antibacterial therapy. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 99–103, <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.4.13>

English

Treatment of the Hypoplastic Variant of Chronic Endometritis: Arguments Against Antibacterial Therapy

N.Yu. Katkova, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology¹;

G.O. Grechkanov, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology¹;

Для контактов: Каткова Надежда Юрьевна, e-mail: katkova_nu@inbox.ru

T.S. Kachalina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology¹;
E.S. Kuptsova, Physician, Gynecology Department, Hospital No.1²;
L.D. Andosova, MD, DSc, Professor, Department of Laboratory Diagnostics,
 Faculty of Doctors' Advanced Training¹;
E.M. Kucher, Physician, Gynecology Department³;
I.A. Cheryomushkina, Tutor, Radiology and Radiotherapy Department, Faculty of Doctors' Advanced Training¹;
O.I. Guseva, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology,
 Faculty of Doctors' Advanced Training¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²Privolzhsky District Medical Centre of Federal Medico-Biological Agency of Russia, 2 Nizhne-Volzhskaya naberezhnaya St., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

³Vyksa Central District Hospital, Nizhny Novgorod Region, 16/2 Krasnye Zori St., 607060, Russian Federation

The aim of the investigation was to provide a rationale for refusal from antibacterial therapy in the hypoplastic variant of chronic endometritis.

Materials and Methods. The study involved 116 patients with burdened reproductive history (infertility, miscarriage, IVF and ET failures), who were diagnosed with the hypoplastic variant of chronic endometritis after complex examination (hysteroscopy, morphology and immunohistochemistry of the endometrium). The study was carried out in two stages. At the first stage, the patients were examined and the autoimmune genesis of the disease was proved. At the second stage, the patients were divided into two groups, the main group (84 women) and the control (32 women). The patients in the control group received conventional antibiotic therapy with simultaneous administration of trophotropic medications (placenta hydrolysate Laennec, phlebotonic diosmin 600). In the main group we used no antibiotic therapy having included only immunomodulating trophotropic agents in the treatment.

Results. It was established that conventional therapy exerted no effect on the endometrial cell composition (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺) and humoral immunity indices. When using only immunomodulating trophotropic agents, positive tendencies were observed in normalization of the endometrial cell composition, autoimmunization indices decreased (IgG), the myometrium and endometrium blood supply improved, the endometrium proved to increase in thickness.

Conclusion. The hypoplastic variant of chronic endometritis is a typical autoimmune process, in which administration of antibiotics is useless. At the same time, the positive tendencies revealed while using immunomodulating trophotropic agents have demonstrated expediency of their introduction.

Key words: the hypoplastic variant of chronic endometritis; placenta hydrolysate; diosmin 600; antibiotic therapy.

В настоящее время существуют два подхода к решению проблемы лечения хронического эндометрита [1–4]. Одни исследователи считают это заболевание чисто воспалительной реакцией, требующей назначения антибактериальной терапии [2, 3, 5, 6], другие рассматривают хронический эндометрит как аутоиммунный процесс, при котором использование антибиотиков нерационально [7–9].

Однако бесспорен тот факт, что хронический эндометрит встречается в большинстве случаев у женщин с репродуктивными неудачами (привычная потеря беременности, бесплодие, многократные неудачные попытки ЭКО и ПЭ), в связи с чем необходимость его выявления и коррекции на этапе прегравидарной подготовки становится актуальной задачей современной репродуктивной медицины [6, 10].

Известно, что наибольшую трудность для восстановления эндометрия представляет собой гипопластический вариант хронического эндометрита, при котором толщина эндометрия в «окно имплантации» остается меньше 8 мм. В литературе [3, 4, 9] имеются данные о попытках восстановления эндометрия путем введения иммуномодуляторов, стволовых клеток, с помощью физиотерапии [2, 5]. Авторы изучили воз-

можности лечения гипопластического варианта хронического эндометрита без использования антибактериальной терапии.

Цель исследования — оценить эффективность совместного использования в лечении гипопластического варианта хронического эндометрита иммуномодуляторов и флеботоника и обосновать необходимость отказа от антибактериальной терапии.

Материалы и методы. Обследованы и пролечены 116 пациенток с гипопластическим вариантом хронического эндометрита, в анамнезе которых имелись репродуктивные неудачи (привычная потеря беременности, бесплодие, многократные попытки ЭКО и ПЭ). Возраст женщин, участвующих в исследовании, составлял 26–41 год, в среднем — 31,3±4,7 года. Диагноз хронического эндометрита был установлен морфологически. Для определения варианта эндометрита всем пациенткам проводили УЗИ органов малого таза, для оценки кровотока использовали доплерографию. Кроме того, применяли гистероскопическое, иммуногистохимическое, бактериологическое исследование эндометрия, а также оценивали показатели системного и местного иммунитета.

Исследование проведено в соответствии с Хель-

синкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждой пациентки получено информированное согласие.

Работа проходила в два этапа. На первом этапе всем пациенткам было выполнено бактериологическое исследование содержимого полости матки, изучены параметры системного и локального иммунитета, доплерометрических и эхографических маркеров гипопластического варианта хронического эндометрита.

На основании полученных данных, которые убедительно свидетельствовали, что гипопластический вариант хронического эндометрита имеет аутоиммунную природу, мы отказались от антибактериальной терапии.

Для подтверждения правильности такого решения и сравнения результатов лечения с результатами традиционной терапии из пациенток были сформированы две группы (второй этап): основная (n=84) и контрольная (n=32). В основной группе лечение гипопластического варианта хронического эндометрита проводили без антибактериальной терапии. В качестве иммуномодуляторов использовали гидролизат плаценты человека (Лаеннек), одновременно в комплексную терапию включали флеботоник (диосмин 600).

Лаеннек назначали в дозе 4 мл в 200 мл физиологического раствора через 2 дня внутривенно капельно, на курс — 10 инфузий. Диосмин 600 (Флебодиа 600) использовали по традиционной схеме: 1200 мг в сутки в течение 21 дня перорально.

Контрольную группу составили 32 женщины с гипопластическим вариантом хронического эндометрита, получавшие традиционную антибактериальную терапию и флеботоник (диосмин 600).

По окончании терапии оценивали клеточный состав эндометрия (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺), показатели УЗИ в М-режиме, кровоснабжение матки, показатели гуморального иммунитета (IgA, IgG, IgM).

Обработку данных проводили в программе Microsoft Excel с вычислением по стандартной методике среднего арифметического M и стандартной ошибки среднего арифметического m. Достоверность различий в сравниваемых рядах проверяли с использованием критерия Стьюдента и принимали при 5% уровне значимости.

Результаты и обсуждение. На первом этапе были проанализированы все полученные результаты. При бактериологическом исследовании содержимого полости матки всех пациенток с хроническим эндометритом выше обнаружили только в 2,4% проб, в то время как 97,6% проб оказались стерильными. Наши данные полностью согласуются с исследованиями В.Р. Саг с соавт. [8], которые считают, что хронический эндометрит — асептическое аутоиммунное воспаление.

Клеточный состав эндометрия (табл. 1) был скуден, при этом содержание CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ было статистически значимо (p<0,05) уменьшено по срав-

Т а б л и ц а 1

Клеточный состав эндометрия у пациенток с гипопластическим вариантом хронического эндометрита, %

Показатели иммунитета	Хронический эндометрит (n=116)	Нормативные значения*	p
CD3 ⁺	40,3±4,2	51,3±3,2	0,016
CD4 ⁺	14,3±2,8	21,4±3,7	0,031
CD8 ⁺	15,7±2,5	22,8±1,6	0,04
CD56 ⁺	18,6±0,4	9,4±2,3	0,0001

* — нормативные показатели взяты из предыдущих исследований Н.Ю. Катковой [11] и Е.А. Михниной [1].

Т а б л и ц а 2

Показатели гуморального иммунитета у женщин с гипопластическим вариантом хронического эндометрита

Показатели иммунитета	Хронический эндометрит (n=116)	Нормативные значения*	p
IgA, г/л	2,1±1,1	1,9±0,8	0,123
IgG, г/л	14,3±1,5	8,4±1,2	0,0012
IgM, г/л	2,01±0,3	2,7±0,9	0,211
ЦИК, усл. ед.	272,4±32,3	161,9±12,1	0,02

* — нормативные показатели взяты из предыдущих исследований Н.Ю. Катковой [11] и Е.А. Михниной [1].

нению с нормой, а количество CD56⁺ хотя и превышало нормальные значения, тем не менее не достигало концентрации, характерной для маркеров классического эндометрита (p<0,001). Выявленная картина указывала на отсутствие выраженной воспалительной реакции и свидетельствовала об аутоиммунном процессе.

Показатели гуморального иммунитета при гипопластическом варианте хронического эндометрита также подтверждали аутоиммунный генез заболевания. Так, количество IgM и IgA не превышало нормальные значения (p>0,01), при этом концентрация циркулирующих иммунных комплексов была статистически значимо выше, чем у здоровых (p<0,05). Наибольшие изменения коснулись содержания IgG, который оказался увеличен на 42,5% (p<0,05), что также свидетельствовало об аутоиммунном характере воспалительного процесса (табл. 2).

При эхографическом исследовании органов малого таза на 21–22-й день менструального цикла толщина эндометрия у всех пациенток была меньше нормативных значений (p<0,05) и составила в среднем 5,1±1,2 мм. У 93,4% женщин этой группы при проведении доплерометрии зарегистрирована невозможность визуализации конечных ветвей спиральных артерий, что, по нашему мнению, можно считать патогномичным именно для гипопластического варианта хрони-

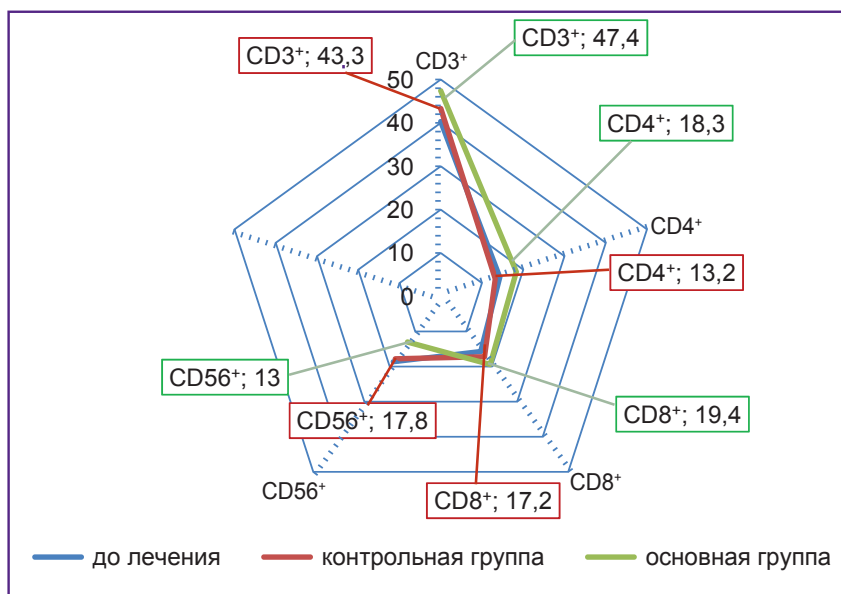


Рис. 1. Влияние различных видов терапии на клеточный состав эндометрия у пациенток с гипопластическим вариантом хронического эндометрита

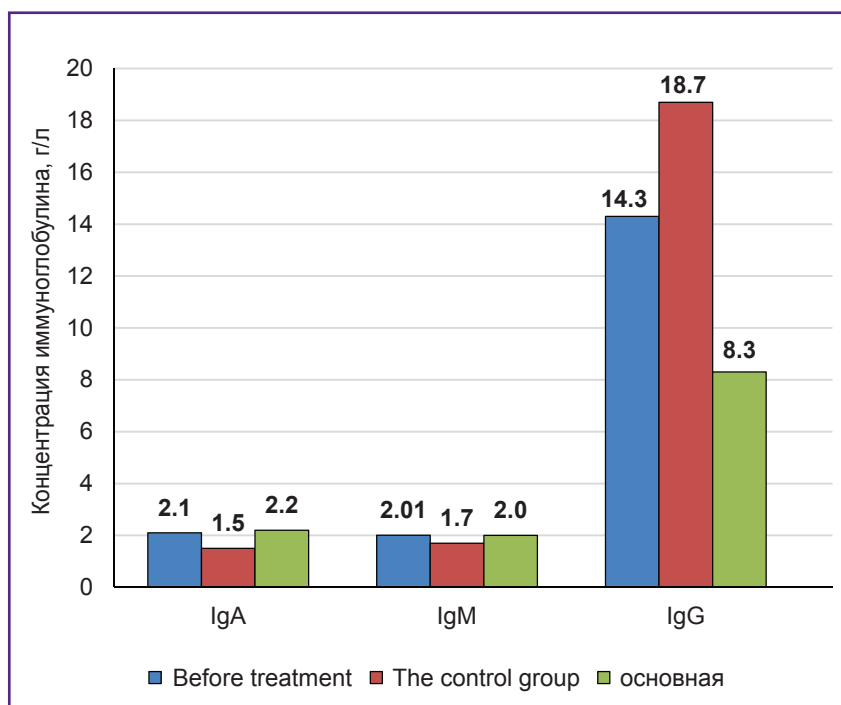


Рис. 2. Влияние терапии на показатели гуморального иммунитета у пациенток с гипопластическим вариантом хронического эндометрита

хронического эндометрита ($p < 0,01$). Аналогичное утверждение высказывается в работах И.Е. Озерской (2011) и Е.А. Михниной (2009).

Таким образом, в данной группе женщин по результатам всех проведенных исследований не было повода для назначения антибактериальной терапии. Эти же данные убедительно показали, что на первый план

должно выступать лечение, нормализующее кровоток в миометрии и эндометрии и стабилизирующее иммунную систему.

На втором этапе было принято решение об отказе от антибиотиков в лечении части женщин ($n=84$) и сравнении полученных результатов с контрольной группой ($n=32$), в которой применяли традиционную терапию. Одновременно с иммуномодулятором (гидролизат плаценты — Лаеннек) использовали флеботоник диосмин 600.

В результате проведенного лечения оказалось, что ни один из методов терапии не привел к значимому изменению клеточного состава эндометрия ($p > 0,05$), хотя в основной группе и отмечалась тенденция к увеличению $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD56^+$ (рис. 1).

Динамика изменения уровней сывороточных глобулинов (рис. 2) убедительно показывает, что применение традиционного лечения с использованием антибиотиков усугубляет иммунодепрессию и ведет к прогрессированию аутоиммунного процесса. Так, концентрации IgA и IgM еще больше снизились ($p=0,04$), а концентрация IgG возросла на 30,8% ($p=0,01$), составив 18,7 г/л.

Толщина эндометрия в контрольной группе оставалась неизменной, составив $5,2 \pm 1,2$ мм. У женщин, получавших гидролизат плаценты и флеботоник диосмин 600, наблюдался прирост показателя М-эхо. К концу исследования его значение оказалось равным $7,1 \pm 0,6$ мм, однако достоверно нормального уровня не достигло. Похожие данные приводят авторы работ [10, 12], изучая влияние Лаеннека на толщину эндометрия.

Позитивным, с нашей точки зрения, было изменение кровотока под действием терапии в основной группе.

Так, даже при исходно тяжелом поражении эндометрия и сосудистой стенки в случае гипопластического варианта хронического эндометрита у 32 пациенток (38,1%) удалось визуализировать конечные ветви спиральных артерий, в то время как у всех женщин контрольной группы этот показатель оставался неизменным ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетель-

ствуют об эффективности проведенного лечения (иммуномодулятор + флеботоник).

Заключение. Гипопластический вариант хронического эндометрита является аутоиммунным процессом, при котором происходит, с одной стороны, истощение клеточного состава эндометрия, а с другой — аутоиммунизация.

Применение антибиотиков при гипопластическом варианте хронического эндометрита нецелесообразно, так как они никак не влияют на основные показатели локального и системного иммунитета, кровоток и толщину эндометрия, в то же время усугубляют аутоиммунизацию организма.

В комплексную терапию пациенток с гипопластическим вариантом хронического эндометрита необходимо включать иммуномодулятор (гидролизат плаценты Лаеннек) и флеботоник (диосмин 600) в связи с позитивным влиянием этого вида терапии на кровоснабжение эндометрия.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб; 2009. Mikhnina E.A. *Morfofunktsional'noe sostoyanie endometriya u zhenshchin s besplodiem i nevyshivaniem beremennosti*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Morphofunctional state of the endometrium in women with infertility and miscarriage. DSc Thesis]. Saint Petersburg; 2009.
2. Шуршалина А.В., Силантьева Е.С. Возможности трофотропных воздействий на эндометрий. Гинекология 2012; 14(3): 50–52. Shurshalina A.V., Silantyeva E.S. Possibilities of trophotropic effects on the endometrium. *Ginekologiya* 2012; 14(3): 50–52.
3. Di Spiezio Sardo A., Palma F., Calagna G., Zizolfi B., Bifulco G. Chronic endometritis. In: *Genital Infections and Infertility*. InTech; 2016, <https://doi.org/10.5772/63023>.
4. 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 Gynecol Pathol* 2010; 29(1): 44–50, <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e3181ae81bb>.
5. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология 2014; 16(1): 104–109. Tapilskaya N.I., Karpeev S.A., Kuznetsova I.V. Subclinical inflammatory diseases of the pelvic organs: chronic endometritis. *Ginekologiya* 2014; 16(1): 104–109.
6. Bartlett E.C., Levison W.B., Munday P.E. Pelvic inflammatory disease. *BMJ* 2013; 346: f3189, <https://doi.org/10.1136/bmj.f3189>.
7. Graesslin O. Pelvic inflammatory diseases: guidelines for clinical practice — method and organization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012; 41(8): 833–834, <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2012.09.013>.
8. Carr B.R., Blackwell R.E., Azziz R. *Essential reproductive medicine*. McGraw-Hill Medical; 2015; 542 p.
9. Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun* 2012; 38(2–3): J266–J274, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.016>.
10. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. Российский вестник акушера-гинеколога 2013; 13(5): 21–27. Zarochentseva N.V., Arshakian A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Yu.P. Chronic endometritis: etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2013; 13(5): 21–27.
11. Каткова Н.Ю. Ведение беременности и родов при плацентарной недостаточности инфекционного генеза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2011. Katkova N.Yu. *Vedenie beremennosti i rodov pri platsentarnoy nedostatochnosti infektsionnogo geneza*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Management of pregnancy and childbirth in placental insufficiency of infectious genesis. DSc Thesis]. Moscow; 2011.
12. Кузнецова И.В., Шевелева Т.В., Побединская О.С., Успенская Ю.Б., Гилельс А.В. Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия. Гинекология 2013; 15(3): 29–32. Kuznetsova I.V., Sheveleva T.V., Pobedinskaya O.S., Uspenskaya Y.B., Gilels A.V. The use of human placenta hydrolyzate in the treatment of insufficient endometrial proliferation. *Ginekologiya* 2013; 15(3): 29–32.