

Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом

Воспалительные заболевания половой сферы у женщин представляют собой значительную и до сих пор не решенную проблему современной гинекологии. Частота данной патологии не имеет тенденции к снижению и по-прежнему занимает лидирующее место в структуре гинекологической заболеваемости [2, 4–7, 9–11, 14, 16, 18, 19].

В последние годы существенно возрос интерес исследователей к отдельной нозологии, относящейся к воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ), – хроническому эндометриту, что объясняется наличием целого спектра проблем, касающихся особенностей этиопатогенеза, диагностических критериев и подходов к терапии данной патологии. Хронический воспалительный процесс в эндометрии является одной из основных причин нарушения менструальной функции, невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток ЭКО, гиперпластических процессов эндометрия и сексуальной дисфункции. Необходимость продолжения разработки более совершенных методов диагностики и терапии хронического эндометрита диктуется его медицинской и социальной значимостью, поскольку большая часть пациенток с данной патологией – женщины активного репродуктивного возраста [2, 4, 5, 7, 11, 13, 14].

Хронический эндометрит – это клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию слизистой оболочки полости матки.

Заболеваемость хроническим эндометритом, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах – от 0,2 до 66,3%, составляя в среднем 14%. По-видимому, столь широкий диапазон частоты данной патологии можно объяснить результатами обследования различных контингентов гинекологических больных, а также использованием отличающихся клинических и морфологических критериев при постановке диагноза, что в ряде случаев может явиться причиной гипердиагностики или, напротив, недооценки серьезности изменений в ткани. Тем не менее, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев заболевания хроническим эндометритом, что, очевидно, связано с распространением инфекций, передающихся половым путем, широким и зачастую нерациональным использованием внутриматочной контрацепции, ростом числа абортов и различных внутриматочных манипуляций [4, 7, 11, 16, 18, 19].

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 слизистой матки приводит к выраженным изменениям в ее структуре, вызывает нарушение пролиферации и циклической трансформации ткани, препятствует нормальной имплантации и плацентации, формируя неадекватный патологический ответ на наступившую беременность.

Особенности хронического эндометрита на современном этапе следующие:

- скудность симптоматики;
- изменение этиологической структуры с увеличением значимости условно-патогенной и вирусной флоры;
- преимущественно ассоциативный характер патогенной флоры (не менее чем в 91–96% случаев);
- рост резистентности к традиционным методам лечения;
- разногласия в определении диагностических критериев;
- несоответствие клинических проявлений и данных осмотра морфологическим изменениям в органе;
- серьезность последствий для репродуктивной сферы в виде формирования синехий и склерозирования полости матки, нарушения менструального цикла, предпосылок для развития гиперпластических процессов эндометрия, невынашивания беременности и бесплодия, неудач ЭКО;
- снижение качества жизни женщин ввиду множества клинических проявлений заболевания (расстройства менструального цикла, хронические тазовые боли, диспареуния, бели, психологические проблемы и т. д.);
- длительные сроки лечения и его высокая стоимость.

Классификация подразумевает разделение хронического эндометрита с учетом этиологического фактора (по С. Buckley, Н. Fox, 2002):

- неспецифический (вызывают условно-патогенные микроорганизмы – кишечные палочки, стрептококки, стафилококки, протей, фекальные энтерококки, на фоне бактериального вагиноза, внутриматочной контрацепции, лучевой терапии);

- специфический (вызывают хламидии, гонококки, туберкулезные палочки, микоплазмы, вирусы, грибы, простейшие, паразиты).

Необходимо отметить, что в 30% случаев при гистологически верифицированном хроническом эндометрите выявляются стерильные посевы эндометрия, что свидетельствует о существенной роли условно-патогенной флоры в развитии воспалительного процесса или недостаточной детекции возбудителя (особенно в случае вирусной инвазии) [4, 7, 11, 14, 16, 18, 19]. Кроме этого, постепенно значение первичного возбудителя утрачивается, и основную роль в заболевании приобретают вторичное инфицирование, иммунологические расстройства и нарушение функции пораженного органа. По современным представлениям, практически все микробы, 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 ответ на внедрение повреждающего фактора медиаторная реакция в очаге воспаления, активация нейтрофилов и макрофагов приводят к нарушению микроциркуляции и реологических свойств крови [3]. Вслед за этими изменениями в тканях возникают ишемия и гипоксия, вырабатываются активные формы кислорода и перекиси водорода, которые запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран. Кроме того, клетки воспалительного инфильтрата интенсивно продуцируют провоспалительные цитокины, факторы роста и ряд других биологически активных веществ. Продолжающаяся депрессия локальной фибринолитической активности под влиянием провоспалительных факторов усиливает ангиогенез в первичных фибриновых сращениях, что усугубляет морфологические изменения в тканях матки, формирует внутриматочные синехии [7]. Сосудистые эндотелиальные факторы роста, влияя на ангиогенез, способствуют повышению пролиферации клеток эндотелия и сосудистой проницаемости, в результате чего появляются межменструальные кровянистые выделения и маточные кровотечения. Возможность развития патологической пролиферации или атрофии на фоне хронического эндометрита определяется нарушением баланса между двумя разнонаправленными процессами – пролиферативной активности и апоптозом клеток эндометрия [16, 19].

В отличие от острого воспаления, хроническое нередко утрачивает свой биологический смысл, т.к. 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, связана с тем, что они имеют общие антигены с тканевыми антигенами организма, поэтому важное место в патогенезе хронического воспаления занимает аутоиммунная агрессия [21]. 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 [1]. Поскольку иммунный ответ слизистой оболочки неполноценен, условно-патогенная флора в полости матки со временем может стать ведущим микробным фактором воспалительного процесса.

Клинические проявления хронического эндометрита не являются патогномоничными, но все же в определенной степени отражают глубину структурных и функциональных изменений в ткани эндометрия. Нередки маточные кровотечения различного характера – предменструальные, постменструальные, межменструальные. Достаточно частыми являются жалобы на тянущие боли внизу живота, дисменорею и диспареунию, отмечаются серозные и серозно-гноевидные выделения из половых путей. В 60,4% случаев диагностируется бесплодие (чаще вторичное), а также неудачные попытки ЭКО и переноса эмбрионов – в 37% [13]. Стоит отметить, что у 67% пациенток наблюдается повышение уровня личностной тревожности с развитием тревожно-депрессивных расстройств [5].

Проблемы диагностики связаны с отсутствием выраженной клинической картины заболевания, что в т.ч. может явиться причиной несвоевременного и неполного обследования и отсроченного начала лечения, а также необоснованного назначения многократных курсов антибактериальной терапии. Диагностика хронического эндометрита базируется на комплексном клиническом подходе с использованием ряда анамнестических, инструментальных и лабораторных критериев. Детекция возможных возбудителей включает в себя использование различных информативных методов, в числе которых: бактериоскопия влагалищного мазка, фемофлор, посев отделяемого из влагалища и цервикального канала, посев эндометрия, посев материала с извлеченного внутриматочного контрацептива, определение специфических микроорганизмов в соскобе из цервикального канала с помощью молекулярных методов, а также определение антител к возбудителям ВЗМТ. Эхографические критерии хронического эндометрита, разработанные В.Н. Демидовым, регулярно дополняются. Ультразвуковое исследование проводят на 5–7-й и 22–24-й дни менструального цикла. Наиболее частыми признаками заболевания являются: изменения эхоструктуры эндометрия,

расширение полости матки за счет жидкостного содержимого, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия, неровность линии смыкания и асимметрия передней и задней стенок матки, истончение М-эха, визуализация пузырьков газа в полости матки. У каждой второй больной отмечается наличие нескольких из перечисленных признаков. Чувствительность метода составляет 78%, специфичность – 82% [19].

Допплерометрия сосудов матки имеет особое значение при динамическом наблюдении с целью оценки эффективности лечения заболевания. Нарушение кровотока в маточных сосудах с преобладанием повреждений преимущественно на уровне базальных и спиральных артерий, а также сложности визуализации концевых артерий свидетельствуют о существенном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса в эндометрии [19].

Гистероскопия по макроскопическим признакам позволяет идентифицировать хронический эндометрит в 35–60% случаев, поэтому всегда необходимо проводить морфологическое исследование биоптата эндометрия, что считается «золотым стандартом» диагностики данного заболевания [6]. В ряде случаев целесообразным является использование иммуногистохимического метода с определением экспрессии маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида Syndecan-1 – CD138, что повышает точность морфологической верификации хронического воспаления в эндометрии на 25–30% [16].

Оценка гормонального статуса необходима для адекватной последующей реабилитации пациенток и решения вопроса о характере гормональной терапии на 2-м этапе лечения.

Важно отметить, что неадекватные терапевтические мероприятия сами по себе могут приводить к трансформации заболевания в латентную, персистирующую форму, что может существенно затруднить последующее лечение.

Считается, что на первом этапе необходимо элиминировать повреждающий агент или в случае вирусной инвазии снизить его активность, с этой целью используются этиотропные препараты с учетом чувствительности выделенной флоры, а также иммунотропные средства.

В отношении необходимости проведения антибиотикотерапии при хроническом эндометрите существуют различные точки зрения и продолжаются дискуссии [4, 7, 10, 11, 14, 16–19]. Полагаем, что в современных условиях антибиотики стоит использовать лишь при появлении признаков обострения заболевания, в т.ч. 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 сомнения, однако проведение традиционной антибактериальной терапии хронического неспецифического эндометрита в большом проценте случаев оказывается малоэффективным, принимая во внимание постепенную смену приоритетных возбудителей, развитие резистентности к антибиотикам и низкую их концентрацию в очаге воспаления, а также селекцию устойчивых штаммов микроорганизмов. По данным ВОЗ, в настоящее время из 115 основных разработанных антибиотиков 68 уже практически не действуют, и эта тенденция усугубляется. В последние годы сообщается о наличии нескольких суперинфектов, против которых неэффективно или малоэффективно большинство современных антибиотиков – кишечной палочки, стафилококка, клебсиеллы и стрептококка. Кроме этого, согласно экспертным оценкам, если устойчивость к антимикробным препаратам возрастает всего на 15–17%, то стоимость лечения больного увеличивается в 2 раза [20].

Необходимо помнить, что все химиопрепараты в той или иной степени обладают выраженными побочными эффектами и органотоксичностью. Значительная часть антибиотика нередко инактивируется печенью, накапливается в жировой ткани, минуя очаг воспаления. При проведении традиционной терапии парентеральными формами антибиотиков также возможно снижение эффективности лечения из-за нарушения транспорта препаратов к месту назначения [4, 7]. По мнению В.А. Лебедева (2012), основными причинами осложнений хронического воспаления являются процессы гиперплазии соединительной ткани с последующим склерозированием и гемодинамические нарушения в тканях матки в виде венозного стаза, что препятствует поступлению лекарственных веществ в воспаленный эндометрий. Все это так или иначе приводит к недостаточному эффекту от лечения, в т.ч. в долгосрочной перспективе (рецидивы, хронизация, осложнения).

Очевидно, что необходимо разумное ограничение фармакотерапии, внедрение способов и методов с разносторонним лечебным действием, когда оптимальный клинический эффект достигается при минимальной медикаментозной нагрузке на организм пациентки.

Немаловажный аспект лечения – это нормализация влагалищного микробиоценоза. Для этого предложены антисептики для местного применения, препараты кислот, эубиотики и пробиотики. Второй этап лечения хронического эндометрита должен быть направлен на восстановление

морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекцию метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия, что должно способствовать нормализации структуры и функции эндометрия. С этой целью применяют различные варианты метаболической терапии (витамины, дезагреганты, антигипоксанты, ферменты, аминокислоты), физические факторы, гормональные препараты (комбинированные гормональные контрацептивы, ЗГТ), санаторно-курортное лечение [4, 5, 14, 15, 19].

Методы физиобальнеотерапии назначаются дифференцированно, в зависимости от возраста больной, длительности заболевания, функционального состояния яичников и заинтересованности в деторождении [5, 15].

Нами для лечения хронического неспецифического эндометрита в течение последнего времени применяются процедуры внутриматочного введения поливалентного бактериофага и инфракрасного лазера, что позволяет реализовать антимикробный эффект путем специфического направленного действия на большой спектр возможных возбудителей воспалительного процесса в полости матки в отсутствие значительного системного влияния, а также добиться иммуномодулирующего эффекта, улучшить гемодинамику в органах малого таза и стимулировать рецепторную активность эндометрия. Известно, что в случае одновременного использования двух терапевтических факторов возможно взаимопотенцирование их физиологического и лечебного действия. При этом в клинической практике в ряде случаев отмечается иницирование новых лечебных эффектов, что позволяет активизировать общие саногенетические механизмы и местные реакции, направленные на борьбу с патологическим процессом.

При воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения на органном уровне изменяется рецепторная чувствительность, уменьшаются интерстициальный отек и напряжение тканей, нормализуется скорость кровотока, происходит образование новых коллатералей, сокращается длительность фазы воспаления. Улучшение микроциркуляции, поглощение тканями кислорода и стимуляция пролиферативной активности клеток активизируют репаративную регенерацию тканей. Кроме того, излучение лазера обладает также бактериостатическим и/или бактерицидным действием на некоторые виды патогенной флоры, а также повышает ее чувствительность к антибактериальным препаратам [2, 15, 17].

Преимуществами бактериофагов являются их высокая чувствительность и специфичность в отношении гомологичных микроорганизмов, в т.ч. резистентных к антибиотикам. При этом бактериофаги не нарушают нормальную микрофлору, не оказывают токсического и угнетающего реактивность организма воздействия, могут использоваться одновременно с другими лекарственными препаратами. Активность бактериофагов по отношению к возбудителям воспалительных заболеваний довольно высока – от 72 до 90%. Назначение бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний инициирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно действенно для терапии длительных заболеваний, возникших в результате иммунодефицита [12].

Целесообразность совместного применения лазера и бактериофага в лечении ВЗОМТ, в т.ч. эндометритов, была обоснована нами опытным путем в доклиническом эксперименте. При облучении препаратов бактериофагов инфракрасным лазером с наиболее часто применяемыми в терапии частотами (80–1500 Гц) в течение 3 мин. установлено, что литическая активность фаговых частиц под воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра не снижается (штаммы протей), а по отношению к ряду значимых в клиническом аспекте, потенциально патогенных микроорганизмов (стафилококки, определенные сероварианты кишечной палочки и штаммы синегнойной палочки) имеет выраженную тенденцию к усилению.

В предложенной нами методике курс лечения начинают после окончания менструации, на 5–7-й день менструального цикла. Бактериофаги вводят в полость матки трижды через день. После опорожнения мочевого пузыря пациентка располагается на гинекологическом кресле. В асептических условиях в полость матки медленно через тонкий гибкий катетер с помощью шприца вводят 4–7 мл жидкого препарата поливалентного пиобактериофага в зависимости от размеров матки и реакции со стороны пациентки на введение. После этого в задний свод влагалища вводят смоченный бактериофагом тампон для предупреждения вытекания препарата и реализации его противомикробного действия на уровне слизистой влагалища. Затем проводят сеанс лазерной терапии. Для этого на кожу на низ живота (на 7–10 мин.), на кубитальные ямки и яремную вырезку (на 2–3 мин.) устанавливают лазерные излучатели (с зеркальными насадками) инфракрасного спектра с длиной волны 0,89 мкм, частотой следования импульсов 80–1500 Гц, мощностью в импульсе 5 Вт. Сеансы лазеротерапии проводят ежедневно, общая продолжительность курса лечения 7–10 дней.

Способ позволяет повысить эффективность лечения за счет улучшения микроциркуляции в органах малого таза, нормализации трофики внутренней оболочки матки, устранения отека и инфильтрации

эндометрия, подавления роста неспецифической микрофлоры, оптимизации факторов местного и общего иммунитета, снижения частоты вероятных системных побочных эффектов. При совместном применении лазерного излучения и бактериофагов, учитывая их комплексное положительное воздействие на очаг хронического неспецифического воспаления и организм, возможен отказ от назначения антибактериальных химиопрепаратов, антиагрегантов, иммуностимуляторов, что имеет значительный экономический эффект.

При чрезмерно быстром введении биопрепарата в полость матки иногда отмечается дискомфорт внизу живота за счет рефлекторного спазма матки. Как редкий побочный эффект при применении лазерного излучения возможен феномен кратковременного снижения артериального давления на 10–15 мм.рт.ст., а также головокружения. Подобное явление можно объяснить сосудорасширяющим действием лазерного излучения и соответствующим перераспределением крови в организме. Нормализация состояния происходит самостоятельно в течение 10–20 мин. без применения каких-либо специальных мероприятий.

Противопоказаниями к проведению курса низкоинтенсивной лазерной терапии является весь перечень общих противопоказаний, указанных в «Правилах работы со светолечебными физиотерапевтическими приборами и лазерами». Противопоказаний к применению бактериофагов нет. Предлагаемый способ – простой, доступный, он легко воспроизводим, не требует существенных экономических затрат, хорошо переносится больными.

Из 32 пролеченных таким способом больных с хроническим эндометритом улучшение самочувствия, уменьшение болевых ощущений и исчезновение белей отметили все пациентки. Нормализация менструальной функции в виде нивелирования проявлений меноррагии и межменструальных выделений произошла у 84,4% женщин из числа имевших подобные нарушения до лечения (27 пациенток). По данным УЗИ и доплерометрии эндометрия, по окончании терапевтических мероприятий выраженная положительная динамика отмечена в 78,2% случаев, что проявлялось улучшением эхоструктуры эндометрия и показателей гемодинамики в сосудах матки. Остаточные явления воспалительного процесса при контрольном УЗИ визуализировались у 7 женщин (21,8%). Кроме этого, у большинства больных в течение 2 мес. по окончании терапии произошла нормализация или существенное снижение уровня ИЛ-6 в цервикальной слизи (71,8%). В течение года после завершения курса лечения самостоятельная беременность наступила в 9 (28,1%) случаях и закончилась нормальными срочными родами в 8 из них; одна пациентка по личным мотивам прервала беременность. После успешной очередной попытки ЭКО и ПЭ наступила беременность у женщины с привычным невынашиванием в анамнезе без признаков угрозы прерывания. Две пациентки в настоящее время проходят прегравидарную подготовку и планируют беременность, остальные на данный момент по разным причинам в реализации репродуктивной функции не заинтересованы.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности продолжения исследований в данном направлении.

Литература

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. 416 с.
2. Балтуцкая О.И. Применение внутриматочной гелий-неоновой лазеротерапии в комплексном лечении пациенток с воспалительными заболеваниями эндометрия: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – М., 2000. 23 с.
3. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. – М., 2004. 164 с.
4. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии // Мед. альманах. 2010. № 2 (11). С. 182–184.
5. Евсеева М.М. Естественные и преформированные физические факторы в восстановительном лечении женщин с последствиями хронического воспаления органов малого таза: автореф. дисс...докт. мед. наук. – М., 2008.
6. Кузнецова А.В., Пауков С.В., Волощук И.Н. и др. Морфологические особенности хронического эндометрита // Архив патологии. 2001. № 5. С. 8–13.
7. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом // Трудный пациент. 2012. № 5.
8. Лихачев В.К. Практическая гинекология. Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 664 с.
9. Овчинникова В.В. Оптимизация прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. – М., 2006. 20 с.
10. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова, 2-е изд., испр. и доп. – М.: Status Praesens, 2009. 480 с.

11. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И. и др. Хронический эндометрит: от современного диагностического подхода к оптимизации лечения // Лечащ. врач. 2008. № 10.
 12. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею // Трудный пациент .Архив. 2012. № 6.
 13. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада X, 2005. 304 с.
 14. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. № 3. С. 21–24.
 15. Стругацкий В.М., Маланова Н.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога: клинические аспекты и рецептура. – М., 2005. 276 с.
 16. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
 17. Федорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 352 с.
 18. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д., Хлынова С.А. Хронический эндометрит – проблема и решения // Гинекология. Коллоквиум. 2012. № 3. С. 34–38.
 19. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему // Consilium Medicum (женское здоровье). 2011. № 6. Т. 13. С. 36–39.
 20. Reports from WHO about antibiotic resistance. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/>
 21. Tying S.K., Thilaganathan B., Carroll S.G., Plachouras N. et al. Fetal immunological and haematological changes in intrauterine infection // British J. of Obstet. Gynaecol. 1994. Vol. 101. P. 418–421.
- Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 14. – С. 751-754.

Ключевые слова статьи: эндометритом, хроническим, больных, подход, неспецифическим