

doi: 10.17116/rosakush2015154102-105

Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога

Д.м.н., проф. Л.И. МАЛЬЦЕВА¹, соиск. Г.Р. СМОЛИНА¹, асп. Р.И. ШАРИПОВА¹, М.И. БАГАЕВА², к.м.н. Е.В. ПЕТРЯНИНА², д.ф.-м.н. С.В. СТОВБУН²

¹Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Л.И. Мальцева) ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия; ²Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия

Chronic endometritis in the practice of an obstetrician/gynecologist

Prof. L.I. MALTSEVA, MD¹; G.R. SMOLINA, Applicant¹; R.I. SHARIPOVA, Postgraduate Student¹; M.I. BAGAEVA², E.V. PETRYANINA², Cand. Med. Sci., S.V. STOVUN, DR. SCI. IN PHYSICS AND MATHEMATICS²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Хронический эндометрит является самой распространенной патологией у женщин с нарушением репродуктивной функции и при бесплодии достигает 60%. **Цель исследования** — определение роли вирусной инфекции эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом и возможностей противовирусной терапии. **Материал и методы.** Обследованы 140 пациенток с хроническим эндометритом, из них с бесплодием — 112, привычным невынашиванием — 28. Используются культуральные методы и ПЦР для оценки микрофлоры эндометрия, а также морфологическое, иммуногистохимическое (лизоцим, макрофаги, лимфоциты CD16+, CD56+) исследования. **Результаты.** Установлена высокая частота развития герпесвирусной и ВПЧ-инфекции в эндометрии, ассоциированной с микробной флорой. Применение панавира у пациенток с хроническим эндометритом вирусной этиологии привело к элиминации вирусов и бактериальной микрофлоры у всех больных. **Заключение.** С учетом полученных данных в комплексном лечении пациенток с хроническим эндометритом следует использовать панавир, показавший высокую эффективность как для элиминации вирусов, так и в уменьшении воспалительного процесса в целом.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: хронический эндометрит, герпесвирусная инфекция, вирус папилломы человека, панавир.

Chronic endometritis is the most common disease in women with reproductive dysfunction and in infertility and amounts to 60%. **Objective** — to define the role of viral infection in women with reproductive dysfunction and chronic endometritis and the possibilities of antiviral therapy. **Subjects and methods.** A total of 140 patients with chronic endometritis, including 112 with infertility and 28 with recurrent miscarriage, were examined. Culture methods and polymerase chain reaction were used to assess the endometrial microflora and morphological and immunohistochemical (lysozyme, macrophages, CD16+ and CD56+ lymphocytes) examinations were also made. **Results.** There was a high incidence of microbial flora-associated herpesvirus and HIV infections in the endometrium. Panavir used in patients with chronic endometritis of viral etiology eliminated viruses and bacteria in all the patients. **Conclusion.** By taking into account the findings, Panavir that has shown a high efficacy in both eliminating viruses and diminishing the inflammatory process as a whole should be used in the combination treatment of patients with chronic endometritis.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: chronic endometritis, herpesvirus infection, human papillomavirus infection, panavir.

Хронический эндометрит — воспалительная болезнь матки. По определению Международной классификации болезней 10-го пересмотра это заболевание относится к одной из основных причин нарушения репродуктивной функции женщин [1–3]. Привычное невынашивание беременности, бесплодие, эктопическая беременность, различные осложнения при беременности, включая истмико-цервикальную и плацентарную недостаточность — типичные последствия хронического эндометрита. По современным представлениям, практически все микробы, присутствующие во влагалище, могут принимать участие в воспалительном процессе. Микроэкологические нарушения часто служат механизмом запуска, а в дальнейшем — и поддержания патологического процесса. Способность ткани к элиминации повреждающего фактора и полноценной регенерации при хроническом воспалении в эндометрии значительно снижается. Персистенция ми-

кроорганизмов в эндометрии, относящихся к условно-патогенной микрофлоре, приводит к развитию аутоиммунной реакции за счет общих антигенов с тканевыми антигенами организма. Возможно образование белково-макрофагальных комплексов — инфламмасом, являющихся структурной единицей как острого, так и хронического и прежде всего аутоиммунного воспаления [4]. В результате индукции аутоиммунных реакций поддерживаются высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов и воспалительный процесс. И все же важную роль микробного фактора в поддержании воспалительного процесса в эндометрии невозможно недооценить, что доказывают крупные исследования в различных странах. Так, при обследовании 2190 женщин с нарушениями репродуктивной функции и менструального цикла (внематочная беременность, бесплодие, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения), проведенном в Италии

[5], хронический эндометрит был выявлен у 438. При этом условно-патогенная бактериальная флора в эндометрии была обнаружена у 298 женщин. Тот же автор в 2010 г. [6] у 404 женщин с бессимптомным течением эндометрита выделил микробную флору в 69% случаев. Большая роль микробной колонизации эндометрия при эндометрите была отмечена на 14-м конгрессе IUSTI в 2013 г.

Вместе с тем антибактериальная терапия в большинстве случаев не решает проблем лечения хронического эндометрита, ввиду нередкой смены возбудителей, развития резистентности к антибиотикам, низкой их концентрации в очаге воспаления. Возможна недооценка роли вирусной инфекции в развитии и хронизации эндометрита.

Цель работы — определение роли вирусной инфекции эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом и возможностей противовирусной терапии в комплексном лечении больных.

Материал и методы

Проведено обследование 140 женщин в возрасте 24—38 лет с нарушением репродуктивной функции (бесплодие — у 112, невынашивание беременности — у 28), страдающих хроническим эндометритом.

Наряду с общеклиническим обследованием в динамике наблюдения использовали бактериологический анализ материала из полости матки, диагностику с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), герпесвирусной (HSV1, II, VI), цитомегаловирусной (ЦМВИ), инфекций, вызываемых вирусом Эпштейна—Барр, высокоонкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). Морфологическое исследование эндометрия дополнили количественной оценкой степени выраженности признаков хронического эндометрита по методу В.В. Сидоренко и соавт. [7], отражающей наличие либо отсутствие морфологических признаков эндометрита на преобладающей площади исследуемого материала и на отдельных участках (в баллах). Иммуногистохимическое исследование аспирата из полости матки проводили с определением маркеров CD56+, CD16+ с помощью антилимфоцитарных антител фирмы «Danco», а также с оценкой уровня лизоцима и макрофагов CD68 (моноклональные антитела фирмы «Novocastra Lab. Ltd»).

Для статистической обработки полученных результатов использовали систему STATISTICA («Stat Soft Inc.»).

Результаты и обсуждение

На момент обследования у многих пациенток наблюдались экстрагенитальные заболевания, представленные одной и более клиническими формами. Хронический тонзиллит с частыми обострениями встречался у 12,8% (18), хронический гастрит — у 10,7% (15), хронический пиелонефрит — у 10,7% (15), хронический холецистит — у 2,1% (3) женщин. Таким образом, очаги хронического воспаления экстрагенитальной локализации сочетались с хроническим эндометритом у 36,4% женщин. Одновременно наблюдалась высокая частота сопутствующей гинекологической патологии: бактериальный вагиноз — у 37,8% (53), хронический двусторонний сальпингоофорит — у 68,6% (96), хронический экзо- и эндоцервицит — у 44,3% (62), кольпит — у 10% (14), спаечный процесс в ма-

лом тазу — у 9,3% (13), хронический цистит — у 25% (35). В анамнезе 70% (98) женщин имели 2—4 самопроизвольных аборта, у 28,6% (40) пациенток были медицинские аборты. Осложнения беременности и родов отмечены у 12,8% (18) пациенток, оперативные вмешательства на органах малого таза — у 15,7% (22). Внутриматочные средства как метод контрацепции применялись у 13,5% (19), гистероскопия в анамнезе была у 35,7% (50) женщин. Таким образом, отягощенный соматический, акушерский, гинекологический и инфекционный анамнез, внутриматочные манипуляции как диагностические, так и по поводу прерывания беременности были характерными для больных с хроническим эндометритом, что соответствует современным представлениям об этом заболевании. Анализ клинических данных показал, что перименструальные кровянистые выделения имели место у 98,5% (138) пациенток, дисменорея — у 99,2% (139), хроническая тазовая боль отмечена в 20% (28) случаев, бесплодие — у 80% (112) женщин, из них первичное — у 15% (21), вторичное — у 85% (119). Бактериологический анализ и ПЦР-диагностика биоптатов эндометрия позволили выявить обширный спектр микрофлоры (см. таблицу).

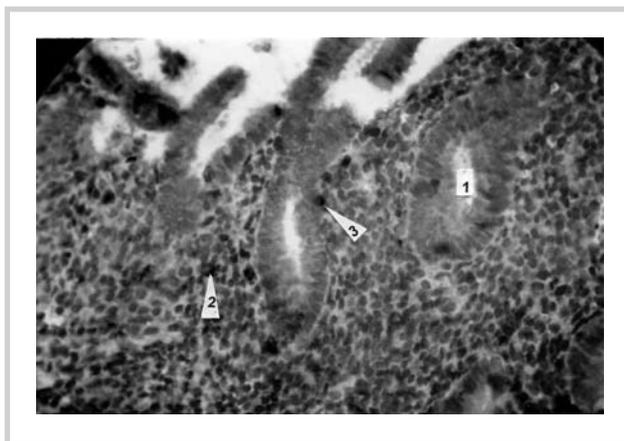
Как следует из таблицы, в инфицировании эндометрия чрезвычайно велика роль ИППП (*M. genitalium* обнаружена у каждой четвертой больной, *Ch. trachomatis* — у каждой пятой) и вирусной инфекции. Герпетические вирусы и ВПЧ обнаружены у 50,7% (57) женщин. Важно отметить, что ни в одном случае не выявлены вирусы герпеса VI типа и Эпштейна—Барр, абсолютно преобладали I—II типы вируса простого герпеса и ВПЧ-инфекция 16-го, 18-го типов. Сочетание с ВПЧ-поражением шейки матки наблюдалось лишь у 4,5% (5) больных. Ассоциации 16-го и 18-го типов ВПЧ в эндометрии отмечены у 8 пациенток, 16-го и 35-го — у 5; 18-го и 33-го — у 3; 33-го и 35-го — у 5. Среди бактериальной флоры преобладала кокковая — *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae*, тогда как анаэробная флора выявлялась лишь у 11,5% женщин. Микробно-вирусные ассоциации наблюдались у 52,7% (59) больных. У 20% (28) женщин микрофлора в эндометрии не была выделена.

Характер микрофлоры эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом (n=112)

| Микроорганизм | Число пациенток | |
|------------------------------------|-----------------|------|
| | % | абс. |
| Анаэробные лактобациллы | 6,2 | 7 |
| <i>Bacteroides</i> | 5,3 | 6 |
| Анаэробные грамположительные кокки | 8 | 9 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 15,1 | 17 |
| <i>E. coli</i> | 7,1 | 8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 22,3 | 25 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 6,2 | 7 |
| <i>Campilobacter fetus</i> | 1,8 | 2 |
| <i>U. urealiticum</i> | 18,7 | 21 |
| <i>Ch. trachomatis</i> | 19,6 | 22 |
| <i>M. genitalium</i> | 26 | 29 |
| <i>Herpes virus I—II</i> | 24 | 27 |
| ЦМВ | 8 | 9 |
| ВПЧ 16, 18, 33, 35-го типов | 18,7 | 21 |
| <i>Candida albicans</i> | 10,7 | 12 |

Морфологические признаки отражали степень поражения эндометрия: у 45,7% (64) женщин в биоптатах обнаруживались плазматические клетки — до 15 в поле зрения, значительная диффузная и очаговая лимфоцитарная инфильтрация в функциональном и базальном слое эндометрия, выраженные диффузные и очаговые склеротические изменения спиральных артерий. У 46,4% (65) имелись умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация в функциональном и базальном слое эндометрия и незначительное количество диффузно расположенных склеротически измененных спиральных артерий, у 7,8% (11) — периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация и расширенные хаотично расположенные сосуды. Обнаружение герпетических вирусов в эндометрии сопровождалось сочетанием выраженной лимфоцитарной инфильтрации стромы ($r=0,34$; $p<0,05$) со значительными склеротическими изменениями стенок спиральных артерий ($r=0,36$; $p<0,05$) и увеличением количества желез ($r=0,42$; $p<0,05$). Наличие ВПЧ в эндометрии также отличалось увеличением числа желез ($r=0,4$; $p<0,05$), железистого и стромального компонентов ($r=0,38$; $p<0,05$), диффузными лимфоидными инфильтратами, склерозом стенок спиральных артерий. При бактериально-вирусной ассоциации наблюдалась комбинация выраженной лимфоцитарной инфильтрации стромы ($r=0,83$; $p<0,05$) со значительными склеротическими изменениями стенок спиральных артерий ($r=0,81$; $p<0,05$) и выраженной периваскулярной инфильтрацией ($r=0,43$; $p<0,05$). Во всех случаях наличия вирусной инфекции морфологом регистрировалась очаговая гиперплазия эндометрия на фоне хронического эндометрита. В случаях, когда микрофлора в эндометрии не высевалась, наблюдались очаговая лимфоцитарная инфильтрация в функциональном и базальном слое, плазматические клетки до 8–11 в поле зрения у отдельных больных и значительно выраженный диффузный и очаговый склероз стенок спиральных артерий ($r=0,54$; $p<0,05$). Все эти женщины имели «тонкий» эндометрий. Степень выраженности хронического эндометрита по Сидоренко при обнаружении в эндометрии хламидий, микоплазм, уреоплазм, другой условно-патогенной микрофлоры соответствовала 6–7 баллам и расценивалась как средняя, при обнаружении герпетических вирусов и ВПЧ, а также бактериально-вирусной инфекции — 8 баллам ($r=0,49$; $p<0,05$), что оценивалось как тяжелая. К тяжелой (8–9 баллов) относились и случаи, когда микрофлора в эндометрии не высевалась. Таким образом, наиболее тяжелые изменения в эндометрии наблюдались при сочетании бактериальной и вирусной инфекции и аутоиммунном поражении эндометрия. Анализ результатов иммуногистохимического исследования эндометрия показал существенное увеличение числа макрофагов CD68+, количество которых достигало 30–55 в поле зрения, и наличие яркой хаотичной реакции на лизоцим, особенно выраженной при бактериально-вирусном поражении эндометрия (см. рисунок). Корреляционная связь между вирусной инфекцией и лизоцимом (Herpes virus — $r=0,28$; $p<0,05$; HPV — $r=0,24$; $p<0,05$) косвенно подтверждает влияние вирусной инфекции на активность воспалительного процесса в эндометрии.

Установлена достоверная прямая связь между герпетическими вирусами, включая ЦМВ, ВПЧ, и повышенным уровнем CD16+ и CD56+ ($r=0,38$; $r=0,46$; $p<0,05$). Количество этих лимфоцитарных клеток на единицу пло-



Хаотичная реакция на лизоцим.

1 — фермент в просвете желез; 2 — клетки воспалительного инфильтрата, позитивные к лизоциму; 3 — фермент в парабазальных клетках желез.

щади в эндометрии составило $42,1 \pm 1,2$ и $25,6 \pm 3,2$ соответственно, что в 4 и 2,5 раза больше нормы.

С учетом полученных данных в комплексном лечении женщин использовали наряду с антибактериальной и противовирусной терапией. Антибактериальная терапия подбиралась соответственно существующим рекомендациям после выявления микробного фактора или при наличии минимальных признаков воспалительных заболеваний органов малого таза. Препаратом выбора противовирусной терапии стал Панавир. Активной субстанцией панавира является растительный полисахарид, полученный из растения *Solanum tuberosum* и относящийся к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения. Препарат имеет уникальный механизм действия, который позволяет напрямую влиять на вирус. Он препятствует адгезии, ингибирует пенетрацию, нарушает репликацию вирусной ДНК, синтез капсидных белков, сборку вирусных частиц и препятствует их выходу из клетки. Именно эти свойства делают панавир универсальным и определяют показания к применению при ВПЧ, герпетической, цитомегаловирусной, аденовирусной инфекции. Кроме того, панавир стимулирует продукцию эндогенных интерферонов и обладает противовоспалительным действием. Панавир применяли по следующей схеме: внутривенно по 5 мл через день №10 или №5 также внутривенно через день, но продолжали лечение свечами ректально № 5 (по 1 свече ежедневно). В комплексной терапии эндометрита были обязательными лечение пациенток с сопутствующим цервицитом, санация и восстановление биоценоза влагалища, применение нестероидных противовоспалительных, метаболических препаратов, а также индивидуально подобранная физиотерапия. Панавир был использован у 49 (86%) из 57 больных с вирусной инфекцией. Элиминация вирусов и бактериальной микрофлоры из эндометрия после лечения установлена у всех больных, использующих панавир, и лишь у 3 из 8, не применявших препарат. Результаты иммуногистохимического исследования достоверно отражали отсутствие воспалительного процесса в эндометрии.

Единичные лейкоциты, позитивные к лизоциму, и отдельные макрофаги CD68 выявлялись вокруг желез и только в функциональном слое эндометрия. Плазматические клетки не определялись, количество лимфоцитов CD56+ и CD16+ на единицу площади в эндометрии снизилось до $42,1 \pm 1,2$ и $25,6 \pm 3,2 \cdot 10^6$ /л соответственно, что характерно для здоровых лиц. Все морфологические признаки эндометрита у женщин с вирусной инфекцией после лечения исчезли в 42 из 47 случаев, у 5 сохранились склеротические изменения вокруг сосудов, что потребовало дополнительной терапии преформированными методами. Из 8 женщин, не получавших панавир, полная морфологическая картина эндометрита выявлена у 6, и в балльной оценке это была тяжелая степень хронического процесса. В целом среди 112 женщин добиться клинического и морфологического эффекта лечения хронического эндометрита удалось у 58 (51,8%), что только доказывает сложность этой патологии. Не исключено, что вирусная инфекция имеет значительно больший спектр, чем она была подтверждена лабораторно. Это относится к энтеровирусам, аденовирусам и другим вирусным группам. Возможно, включение противовирусных препаратов как обязательных в комплексную терапию хронического эн-

дометрита, вполне оправдано, и панавир в силу своей универсальности может быть наиболее эффективным.

Выводы

1. Вирусная инфекция в эндометрии не является случайностью. Были диагностированы герпетические вирусы I, II типов, цитомегаловирус и высокоонкогенные (с доминированием 16-го, 18-го типов) варианты ВПЧ, которые образуют бактериально-вирусные ассоциации в большинстве случаев и приводят к развитию тяжелых морфологических изменений в эндометрии.

2. Косвенным морфологическим маркером вирусного инфицирования эндометрия является очаговая гиперплазия в сочетании с признаками хронического эндометрита, что заставляет предполагать наличие протективного эффекта вирусной инфекции в развитии гиперпластических процессов в эндометрии.

3. Комплексное лечение с применением универсального препарата панавира эффективно не только в элиминации вирусной и бактериальной микрофлоры, но и в ликвидации в целом хронического воспалительного процесса в эндометрии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2007;9:6:45-52. [Dubnitskaya L.V., Nazarenko T.A. Chronic endometritis: diagnosis and treatment.] *Consilium Medicum*. 2007;9:6:45-52. (In Russ.).
2. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит*. Москва: Медицина. 2010. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. *Khronicheskii endometrit* [Chronic endometritis] Moscow: Medicine. 2010. (In Russ.).
3. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология*. 2014;16:1:104-109. [Tapil'skaya N.I., Karpееv S.A., Kuznetsova I.V. Chronic endometritis — subclinical inflammatory disease of the pelvic organs. *Gynecology*. 2014;16:1:104-109. (In Russ.).]
4. Amsler L, Malouli D, DeFilippi V. *The inflammasome as a target of modulation by DNA viruses*. Future Virol. Author manuscript; available in PMC 2014.
5. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynec Obstet Invest*. 2009;68:2:108-115.
6. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynec Scand*. 2010;89:8:1061-1065.
7. Сидоренко В.В., Чикин В.Г., Глуховец И.Б. Способ количественной морфологической оценки степени выраженности хронического эндометрита. Патент РФ 2475742RU. МПК 2013. [Sidorenko V.V., Chikin V.G., Glukhovets I.B. Sposob kolichestvennoi morfologicheskoi otsenki stepeni vyrazhennosti khronicheskogo endometrita [A method of quantitative assessment of morphological severity of chronic endometritis] Patent R.F. 2475742RU. МПК 2013. (In Russ.).]