

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 618.145-002.2-08

Унаниян А.Л., Коссович Ю.М.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, 119045, Москва

Для корреспонденции: Унаниян Ара Леонидович — д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 9603526@mail.ru

Хронический эндометрит является клинически значимой нозологической формой, требующей своевременного выявления и лечения. Комплексная поэтапная и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита в большинстве случаев приводит к восстановлению морфофункционального потенциала эндометрия и, как следствие, способствует успешной реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова: хронический эндометрит; лечение хронического эндометрита; антибактериальная терапия.

Для цитирования: Унаниян А.Л., Коссович Ю.М. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3(3): 141—148.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148>

Unanyan A.L., Kossovich Yu.M.

MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Chronic endometritis is the clinically relevant nosological form requiring the timely detection and treatment. Comprehensive stepped and pathogenetically grounded therapy for chronic endometritis in most of cases leads to the restoration of morpho-functional potential of the endometrium and as a consequence, it contributes to the successful implementation of the reproductive function.

Keywords: chronic endometritis; management of chronic endometritis; antibiotic therapy.

For citation: Unanyan A.L., Kossovich Yu.M. Modern approaches to the management of patients with chronic endometritis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2016; 3(3): 141—148. (In Russ.).
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148>

For correspondence: Ara L. Unanyan, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; e-mail: 9603526@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 09.09.2016

Accepted 22.09.2016

Несмотря на значительное развитие фармакологической основы терапии различных заболеваний, современные особенности течения хронического эндометрита (ХЭ) обуславливают некоторые сложности ведения пациенток с этой патологией. Среди последних наиболее значимыми являются: 1) изменение этиологической структуры ХЭ с увеличением значимости условно-патогенной и вирусной микрофлоры, что приводит к отсутствию специфических клинических симптомов заболевания с преобладанием его стертых и атипичных форм; 2) трудности идентификации микробного агента в эндометрии, особенно при вирусной инвазии; 3) возможная смена ведущего микробного фактора, например, на представителя условно-патогенной флоры, в ходе проводимого лечения ХЭ; 4) волнообразно-прогрессирующее течение ХЭ, ведущее к нарастающему во времени повреждению эндометрия за счет каскадных вторичных изменений ткани при отсутствии адекватного лечения; 5) отсутствие самовосстановления эндометрия

при длительности персистенции в нем повреждающего агента более 2 лет даже после элиминации последнего [1—4]. Описанные особенности ХЭ затрудняют выбор этиотропного лечения и требуют проведения дополнительных терапевтических мероприятий при длительном течении заболевания с целью устранения каскада вторичных изменений эндометрия. Последние, по данным Г.Т. Сухих и А.В. Шуршалиной (2010 г.), заключаются в активации склеротических процессов с повреждением экстрацеллюлярного матрикса, нарушением медиаторных межклеточных взаимодействий, изменением ангиоархитектоники и развитием ишемии ткани эндометрия [4]. При этом несоответствие клинической картины ХЭ степени распространения и активности воспалительного процесса в эндометрии делает невозможным получение точных данных о восстановлении рецептивности эндометрия после проведенного лечения на основании динамики клинических симптомов заболевания и неинвазивных методов диагностики.

Учитывая воспалительную природу заболевания, целесообразность проведения антибактериальной терапии у пациенток с ХЭ в настоящее время не вызывает сомнений, однако до сих пор спорным остается вопрос о характере противомикробной терапии. Так, большинство авторов склоняются к необходимости проведения даже эмпирической антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия, целесообразность которой подтверждается достоверным снижением частоты развития ХЭ у пациенток с симптомами воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) на фоне проводимого лечения, даже при имеющихся в ряде случаев сложностях идентификации микробного агента в эндометрии [4, 5]. Вместе с тем ряд авторов рекомендуют проведение этиотропной антимикробной терапии ХЭ с учетом результатов микробиологического исследования эндометрия [4]. Выявление же стерильных посевов из полости матки и цервикального канала при наличии клинических проявлений ХЭ подозрительно, по их мнению, на наличие вирусной инвазии в эндометрии и служит показанием для проведения иммуномодулирующей терапии. Кроме того, в настоящее время с целью предотвращения развития необратимых структурных изменений эндометрия и невозможности восстановления его рецептивности считается вполне оправданной морфологическая гипердиагностика ХЭ с последующим своевременным назначением противовоспалительной терапии у пациенток с патологией репродуктивной системы [4].

С учетом современных особенностей ХЭ его терапия является комплексной, этиологически и патогенетически обоснованной, поэтапной и базируется на результатах максимально тщательного и точного обследования состояния эндометрия. Большинство отечественных и зарубежных ученых сходятся во мнении о целесообразности проведения комплексной терапии ХЭ в два этапа [4—6].

Сущность I этапа заключается в элиминации повреждающего эндометрий микробного фактора и/или снижении активности вирусной инвазии посредством проведения этиотропной терапии антибиотиками широкого спектра действия, анаэробными средствами и/или противовирусными препаратами. При стерильных посевах эндометрия или невозможности проведения микробиологического исследования у пациенток с признаками ХЭ оправданно проведение эмпирической антибактериальной и противовирусной терапии препаратами широкого спектра действия со сменой групп препаратов в течение нескольких курсов в случае необходимости.

Выбор антимикробного препарата для лечения ХЭ основывается на результатах бактериологического исследования отделяемого из влагалища и цервикального канала и аспирата из полости матки, вовлеченности эндометриальных структур в воспалительный процесс, выраженности клинических симптомов заболевания и характере применяемой в течение последнего

года антибактериальной терапии. В настоящее время в качестве базовой противовоспалительной терапии ХЭ применяют комбинации следующих групп препаратов: фторхинолоны с нитроимидазолами, цефалоспорины III поколения с макролидами и нитроимидазолами, защищенные пенициллины с макролидами, а в случае вирусной этиологии заболевания — аналоги нуклеозидов в длительном режиме в течение не менее 3—4 мес [7, 8].

В отечественной литературе активно обсуждается вопрос о возможности внутриматочного введения при ХЭ антибактериальных препаратов, тогда как в зарубежных источниках подобная информация полностью отсутствует. Согласно международным протоколам лечения ВЗОМТ, классические парентеральный (внутривенный и внутримышечный) и пероральный пути введения антибиотиков обеспечивают достаточную концентрацию препарата в очаге воспаления. Вообще целесообразность применения многократных внутриматочных манипуляций с лечебной целью достаточно сомнительна, поскольку сопровождается неизбежной контаминацией полости матки влагалищной микрофлорой, особенно на фоне вагинита и/или цервицита. В связи с высокими резорбтивными способностями эндометрия достаточно трудным является вопрос и относительно дозирования антимикробных препаратов для внутриматочного введения. Кроме того, внутриматочный способ введения лекарственных препаратов ассоциирован с дополнительной травматизацией эндометрия, приводящей к его повторному инфицированию и возможному распространению патогенов в миометрий с развитием эндомиометрита [4].

Антибактериальную терапию ХЭ рекомендовано сочетать с применением нестероидных противовоспалительных средств в течение 10—14 дней [8, 9].

При выявлении бактериальных патогенов во влагалищном содержимом выполняется санация влагалища поликомпонентными противомикробными препаратами в форме свечей [2, 9, 10].

При вирусной инфекции эффективно сочетанное применение системных противовирусных препаратов в течение 3—4 мес вместе с местными противовирусными и иммуномодулирующими препаратами, используемыми в течение 2—3 нед [11—13].

Для повышения иммунного и интерферонового статуса у пациенток с ХЭ проводится иммуномодулирующая терапия [1].

Цель II этапа комплексного лечения ХЭ заключается в восстановлении морфофункционального состояния эндометрия за счет устранения вторичных поврежденных тканей, он включает в себя коррекцию метаболических нарушений и последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Характер терапии ХЭ на данном этапе определяется, главным образом, морфологическими особенностями эндометрия, проявляющимися в выраженности воспалительной реакции и наличии обширных участков склероза и/или атрофии эндометрия.

Последнее определяется длительностью течения ХЭ и лежит в основе нарушения рецептивности эндометрия с развитием патологии репродуктивной системы при продолжительности заболевания более 2 лет [4]. Наличие сочетанной гинекологической патологии влияет на выбор физиотерапевтических методов, характер проводимой гормональной терапии и этапы подготовки к программе ЭКО у пациенток с ХЭ.

Проведение метаболической терапии на II этапе комплексного лечения ХЭ рекомендовано, в первую очередь, женщинам с нарушением репродуктивной функции и преследует целью восстановление у них рецептивности эндометрия за счет усиления тканевого обмена, активации энергетических процессов в клетках и устранения последствий тканевой гипоксии [3, 7]. Общепринятой считается двухэтапная схема проведения метаболической терапии, заключающаяся сначала в 10-дневном внутривенном введении метаболических препаратов (депротеинизированного гемодеривата крови телят, экстракта листьев артишока, инозина, пентоксифиллина, аскорбиновой кислоты) с последующим переходом на длительный, не меньше месяца, пероральный прием этих средств (депротеинизированного гемодеривата крови телят, метионина, глутаминовой кислоты, витаминов С и Е и др.) [8]. По данным Г.Т. Сухих и А.В. Шуршалиной (2010 г.), эффективность метаболической терапии значительно возрастает при проведении 2—3 повторных месячных курсов со сменой основного метаболического препарата с перерывами в течение 1 мес [4].

Хорошо известно, что для пациенток с бесплодием, ассоциированным с ХЭ, в большинстве случаев характерны нарушения гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза с развитием венозного стаза, а также изменение ангиогенеза на местном и системном уровнях вследствие имеющегося дисбаланса между содержанием проангиогенного и антиангиогенных факторов роста [9, 10]. Применение физиотерапевтических методов в комплексном лечении ХЭ способствует нормализации кровотока в эндометрии, маточных сосудах и сосудистом бассейне малого таза, улучшает венозный отток, восстанавливает симметричность васкуляризации эндометрия, снижает проангиогенную активность сыворотки крови за счет нормализации соотношения про- и антиангиогенных факторов роста, а также оказывает стимулирующее влияние на рецепторный аппарат эндометрия, ускоряет процессы его регенерации и повышает общие иммунологические свойства организма [4, 9, 10]. При этом в лечении ХЭ применяют электроимпульсную терапию, интерференционные токи, переменное низкочастотное магнитное поле и токи надтональной частоты в ежедневном режиме с 5—7 дня менструального цикла курсом из 10—30 процедур [9, 11, 12]. У пациенток с ХЭ и сопутствующими миомой матки и/или наружным генитальным эндометриозом, не требующими хирургической коррекции, предпочтение

отдается терапии интерференционными токами (по 3 процедуры в день продолжительностью 20 мин с интервалом в 2 часа, всего 30 процедур), поскольку на их фоне не наблюдается прогрессирования болевого синдрома, увеличения размеров миоматозных узлов и усиления в них кровотока ввиду отсутствия повышения синтеза активаторов ангиогенеза на локальном уровне [11, 12]. Важно отметить, что ввиду наличия последствий от применения физиотерапевтических методов полноценный их клинический эффект целесообразно оценивать спустя 2 мес после проведенного лечения, а при недостаточной их эффективности рекомендовано проведение повторных курсов физиотерапии со сменой лечебного фактора [13]. Планирование беременности с использованием программы ЭКО у пациенток с бесплодием, ассоциированным с ХЭ, возможно не ранее чем через 2 мес после окончания курса электроимпульсной терапии [12].

Дискутабельным остается вопрос о целесообразности применения циклической гормональной терапии в комплексном лечении ХЭ. Сторонники этого метода сообщают о необходимости использования гормонотерапии с целью нормализации взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, повышения пониженного рецепторного профиля эндометрия и яичников для восстановления циклической трансформации слизистой оболочки матки, а также с целью оказания гемостатического и заместительного эффектов [3, 4, 8, 14—16]. В качестве препаратов для гормонотерапии ХЭ авторы рекомендуют 3—6-месячный прием комбинированных оральных контрацептивов с высокоактивным гестагеновым компонентом по стандартной контрацептивной схеме «21 + 7», средств заместительной гормональной терапии в непрерывном режиме, а также гормональных препаратов по фазам менструального цикла (препараты эстрадиола валерата, предпочтительно в вагинальной и трансдермальной формах, с 1 по 15-й или с 5 по 25-й дни цикла в сочетании с препаратами микронизированного прогестерона с 16 по 25-й дни цикла) [17]. Однако большинство исследователей сообщают о целесообразности проведения гормональной терапии в составе комплексного лечения ХЭ только в случаях выявления гипофункции яичников или хронической ановуляции, подтвержденных снижением уровня экспрессии стероидных рецепторов в эндометрии или персистирующей гиперэкспрессией α -ER в среднюю лютеиновую фазу цикла [17, 18]. Проводимая в данном случае циклическая гормонотерапия обеспечивает адекватное поступление половых стероидов и повышает чувствительность к ним клеток эндометрия путем восстановления нормального баланса между экспрессией ER и PR, что позволяет стероидам реализовать их действие в виде адекватной и равномерной морфофункциональной перестройки эндометрия [15]. Авторы подчеркивают, что под действием заместительной гормональной терапии таящийся в эндометрии на фоне его хронического воспаления потенциал

к патологической регенерации может быть не только значительно усилен, но и реализован в виде гиперпластических процессов эндометрия, в связи с чем авторы рекомендуют проводить гормонотерапию только по строгим показаниям.

Особое внимание в настоящее время уделяется методам восстановления нормальной толщины и рецептивности слизистой оболочки тела матки у пациенток с «тонким» эндометрием вследствие его атрофии на фоне длительно текущего ХЭ, приводящего к нарушению репродуктивной функции в виде бесплодия и/или многократных неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [19, 20]. По данным Е.Ю. Волковой (2014 г.), в основе патогенеза «тонкого» эндометрия при ХЭ лежит нарушение его созревания вследствие снижения васкуляризации и фиброзирования стромы, что с иммуноморфологической точки зрения характеризуется очаговым склерозом стромы, снижением плотности расположения сосудов, уменьшением экспрессии LIF и количества пиноподий на поверхности клеток покровного эпителия, объединенных понятием «остаточных явлений ХЭ» [21]. Большинство исследователей критичной для успешной имплантации эмбриона в циклах ЭКО с овариальной стимуляцией считают толщину эндометрия менее 7 мм в период предполагаемого «окна имплантации» [21—26], при которой вследствие повреждения функционального слоя происходит культивирование бластоцисты в непосредственной близости со спиральными артериями в условиях гипероксигенации, резко снижающей выживаемость трофобласта [27]. В программах донации ооцитов, суррогатного материнства и переноса размороженных эмбрионов, при которых рост эндометрия осуществляется при участии экзогенного эстрадиола, достаточной для имплантации считается толщина эндометрия, равная 6 мм [28, 29]. При этом все вышеперечисленные авторы сходятся во мнении, что атрофический эндометрий толщиной 5 мм и менее, причиной которого чаще всего является наличие синехий в полости матки, всегда ассоциирован с неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако в ряде работ сообщается о наступлении беременности у пациенток с толщиной эндометрия 4 мм и менее, что, по мнению авторов, объясняется подходящими характеристиками других параметров, определяющих успех имплантации, включая развитие фолликулов, трехслойную структуру эндометрия и концентрацию эстрадиола в сыворотке крови [29, 30]. При этом прогностическим фактором недостаточной толщины эндометрия в циклах ЭКО с переносом эмбриона (ПЭ) служит аналогичный показатель в предшествующем естественном менструальном цикле, не превышающий 11,5 мм, что обуславливает необходимость дополнительного вмешательства для стимуляции роста эндометрия в циклах ВРТ [31].

Главным подходом в преодолении проблемы «тонкого» эндометрия у пациенток с ХЭ следует считать

назначение препаратов эстрадиола валерата в дозе 2—4 мг или в экстенсивном режиме, начиная с 7-го дня цикла [32—34]. Ряд авторов сообщают об успешном комбинированном применении пероральной и вагинальной форм препаратов эстрадиола у женщин с «тонким» эндометрием в случаях, когда на 6—10-й день изолированного использования перорального эстрогена не удавалось достичь достаточной (более 6—7 мм) толщины эндометрия и необходимого уровня эстрадиола в крови [35—38]. Однако препаратом выбора, по мнению большинства исследователей, является вагинальная форма эстрадиола, которая благодаря отсутствию эффекта первичного пассажа через печень за счет селективного расширения сосудов матки способствует достоверно большему приросту толщины эндометрия и увеличению частоты наступления беременности по сравнению с пероральной формой эстрадиола [34, 39]. При этом M. Zinger и соавт. (2006 г.) продемонстрировали возможность увеличения толщины эндометрия и наступления беременности уже после одного курса применения влагалищной формы эстрадиола валерата даже у пациенток с синдромом Ашермана, проведенного у них после хирургической резекции внутриматочных синехий [40]. У пациенток с «тонким» эндометрием, резистентным к стандартной эстроген-заместительной терапии в циклах ЭКО, рекомендуют прием эстрогенов на 8—9 день лечения сочетать с инъекционным введением хорионического гонадотропина человека в дозе 150 МЕ в день в течение 7 дней [41]. H. Qublan и соавт. (2008 г.) сообщают об эффективном использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона для поддержки лютеиновой фазы цикла в программе ЭКО у женщин с толщиной эндометрия не более 7 мм в день переноса эмбриона [42]. В последних работах представлена информация о возможности подготовки «тонкого» эндометрия в циклах ЭКО посредством применения противоопухолевых препаратов с антиэстрогеновым эффектом, позволяющих добиться не только увеличения толщины эндометрия, но и повышения частоты успешной имплантации и наступления развивающейся беременности [43, 44].

Вторым важным подходом в лечении бесплодия у женщин с «тонким» эндометрием на фоне ХЭ, резистентным к стандартной гормональной терапии, является применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [45—48]. Авторы сообщают об адекватном приросте толщины эндометрия в течение 48—72 ч после внутриматочной инфузии Г-КСФ в дозе 100 мкг/0,6 мл в день введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) у большинства пациенток, участвовавших в стимулированных циклах ЭКО. При этом, по данным N. Gleicher и соавт. (2013 г.), повторное внутриматочное введение Г-КСФ в день забора ооцита позволяет достичь толщины эндометрия более 7 мм у всех остальных пациенток, не ответивших на первую инфузию Г-КСФ [46]. Критериями эффективности применения Г-КСФ явились успешная имплан-

тация и дальнейшее развитие беременности, частота наступления которой составила 18,9—19,1% у ранее считавшихся абсолютно безнадежными женщин.

Следующим подходом, используемым у бесплодных женщин с «тонким» эндометрием, резистентных к традиционному гормональному лечению, является антиоксидантная терапия, заключающаяся в применении пентоксифиллина и витамина Е в течение 6—18 мес в суточной дозе 800 и 1000 мг соответственно [48, 49]. За счет замедления процесса перекисного окисления липидов, антикоагулянтного и ангиопротективного эффектов, улучшения кровотока в радиальных артериях, активации ангиогенеза и стимуляции роста железистого эпителия сочетанное применение пентоксифиллина и витамина Е способствует увеличению толщины эндометрия и наступлению беременности у 52,0—73,7 и 33—40% пациенток соответственно [13]. По данным N. Cisek и соавт. (2012 г.), витамин Е модулирует антиэстрогенный эффект кломифена цитрата, что обуславливает его успешное применение для регуляции состояния «тонкого» эндометрия в стимулированных циклах ЭКО [49].

Увеличению частоты успешной имплантации и частоты наступления беременности у пациенток с «тонким» эндометрием способствует использование низких доз ацетилсалициловой кислоты (80—100 мг/сут) в дополнение к проведению стандартной гормональной терапии при подготовке к выполнению программы ЭКО [50]. При этом успешное применение ацетилсалициловой кислоты у данной категории пациенток обусловлено не столько повышением толщины эндометрия и нормализацией маточного кровотока, сколько улучшением строения эндометрия с восстановлением его трехслойной структуры [33].

Среди физиотерапевтических методов восстановления рецептивности «тонкого» эндометрия доказанной эффективностью обладает низкочастотная электроимпульсная терапия с абдоминально-вагинальным расположением электродов, проводить которую рекомендуют ежедневно, начиная с 5—7 дня менструального цикла, курсом из 10 процедур по 20—30 мин [21, 50]. Электротерапия в таком режиме способствует регрессу остаточных явлений ХЭ со снижением интенсивности склероза стромы и улучшением экоструктуры эндометрия в целом практически у 80% женщин, приводит к нормализации маточного кровотока на всех его уровнях и активации неоангиогенеза в строме с увеличением плотности расположения сосудов эндометрия и снижением уровня гипоксии тканей, вызывает двукратное повышение экспрессии LIF и количества пиноподий в период «окна имплантации», что обуславливает не только рост толщины эндометрия, но и улучшение его имплантационного потенциала с достоверным увеличением частоты наступления беременности [21, 51, 52].

В своей работе С.Е. Gargett и L. Ye (2012 г.) сообщили о высокой восстановительной способности зрелых мезенхимальных стволовых клеток и их клеток-

предшественниц в отношении эндометрия человека в естественных условиях, что послужило основанием предположить возможность их применения в целях восстановления эндометрия при заболеваниях, сопровождающихся недостаточным его развитием, в первую очередь, при наличии внутриматочных спаек и синдрома Ашермана [51].

Таким образом, проведение комплексной патогенетической терапии при ХЭ оказывает на эндометрий выраженный противовоспалительный эффект, в основе которого лежат два механизма. Первый сводится к предотвращению образования в эндометрии воспалительного инфильтрата, что подтверждается снижением в нем количества иммунокомпетентных клеток (CD₈, CD₅₆, CD₆₈, CD₁₃₈) и уровня провоспалительных цитокинов и факторов роста (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF, TGF, VEGF и др.). Вследствие этого наблюдается восстановление нарушенной ангиоархитектоники эндометрия и уменьшается ишемия ткани. Вторым противовоспалительным механизмом служит нормализация регенеративных процессов в эндометрии на фоне снижения интенсивности апоптоза клеток и склеротических изменений в ткани, о чем свидетельствует восстановление показателей Ki-67, EGF, Apo-protein, уровней MMPs и различных видов коллагена. Важнейшим итогом комплексного лечения ХЭ является восстановление рецептивности эндометрия, что лежит в основе возможности успешной реализации репродуктивной функции в дальнейшем.

Для полноценной реализации физиотерапевтического эффекта последствием контроля адекватности проведенной комплексной терапии ХЭ целесообразно проводить не ранее чем через 2 мес после окончания физиотерапии. Важно подчеркнуть, что оценка эффективности лечения ХЭ сводится не столько к учету динамики клинических симптомов заболевания, сколько к оценке характера изменений патологических процессов в эндометрии. Последнее осуществляется в процессе проведения ультразвукового и доплерометрического исследований органов репродуктивной системы и выполнения аспирационной биопсии эндометрия на 7—10 день менструального цикла с последующей морфологической его оценкой.

Исходя из вышеизложенного, к критериям эффективности лечебных мероприятий при ХЭ относятся: полное купирование клинических симптомов заболевания в сочетании с элиминацией патогенной микрофлоры из полости матки на фоне восстановления эхографической структуры эндометрия, нормализации в эндометрии уровней иммунокомпетентных клеток, провоспалительных цитокинов, факторов роста и процессов пролиферации и апоптоза клеток, снижения интенсивности процессов склерозирования и стабилизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Заключительным этапом успешного лечения ХЭ является восстановление репродуктивной функции с последующим наступлением беременности, нормальным течением гестационного процесса и рождением здорового ребенка.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Алубаева Н.Г. Клинико-иммунологические особенности течения хронического рецидивирующего эндометрита и эффективность иммунокорректирующей терапии: Дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д; 2008.
- Глухова Е.В. Микроэкологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта женщины при эндометрите: Дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург; 2009.
- Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Пилипенко М.А. и др. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения. *Лечащий врач*. 2008; (10): 6—10.
- Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит: Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186 (4): 690-5.
- Овчинникова В.В. Оптимизация прегравидарной подготовки женщины с невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
- Шуршалина А.В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
- Рудакова Е.Б., Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения. *Лечащий врач*. 2012; (11): 22-4.
- Шишканова О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
- Miwa I., Tamura H., Takasaki A. et al. Pathophysiologic features of «thin» endometrium. *Fertil. and Steril.* 2009; 91 (4): 998-1004.
- Волкова Е.Ю., Силантьева Е.С., Серов В.Н. и др. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; (3): 50-4.
- Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.
- Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Шишканова О.Л. Циклический ангиогенез эутопического эндометрия: обзор литературы. *Проблемы репродукции*. 2006; (6): 22-30.
- Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ: обзор литературы. *Проблемы репродукции*. 2013; (4): 51-60.
- Дюжева Е.В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
- Калинина Е.А., Дюжева Е.В. Применение пероральных контрацептивов в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акуш. и гин.* 2009; (2): 11-3.
- Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Титченко Л.И. и др. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщины с невынашиванием беременности: Пособие для врачей. М.; 2007.
- Kulakova E.V., Dyuzheva E.V., Kogan E.A. et al. The predictive value of the correlation between progesterone and estrogen receptors in endometrium in the period of «the implantation window» in patients with repeated implantation failures. In: *The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility*. Beijing; 2009: 1A-2A.
- Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. and Steril.* 2011; 96 (6): 1451-6.
- Kasius J.C., Broekmans F.J., Sie-Go D.M. et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum. Reprod.* 2012; 27: 153-8.
- Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщины с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2014.
- Amir W., Micha B., Ariel H. et al. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil. and Steril.* 2007; 87: 799-804.
- Dix E., Check J.H. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2010; 37: 15-6.
- Senturk L.M., Erel C.T. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2008; 20 (3): 221-8.
- Shufaro Y., Simon A., Laufer N., Fatum M. Thin unresponsive endometrium — a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2008; (25): 421-5.
- Vernaeva V., Soares R., Budak E. et al. Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2007; 35: 1015-23.
- Casper R.F. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil. and Steril.* 2011; 96: 519-21.
- Soares S.R., Velasco J.A., Fernandez M. et al. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil. and Steril.* 2008; 89: 491-501.
- Amui J., Check J.H., Cohen R. Successful twin pregnancy in a donor oocyte recipient despite a maximum endometrial thickness in the late proliferative phase of 4 mm. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2011; 38: 328-9.
- Check J.H., Cohen R. Live fetus following embryo transfer in a woman with diminished egg reserve whose maximal endometrial thickness was less than 4 mm. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2011; 38: 330-2.
- Jimenez P.T., Schon S.B., Odem R.R. et al. A retrospective cross-sectional study: fresh cycle endometrial thickness is a sensitive predictor of inadequate endometrial thickness in frozen embryo transfer cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 10: 35.
- Chen M.J., Yang J.H., Peng F.H. et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2006; 23: 337-42.
- Demir B., Dilbaz S., Cinar O. et al. Estradiol supplementation in intracytoplasmic sperm injection cycles with thin endometrium. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29: 42-5.
- Glujovsky D., Pesce R., Fiszbaajn G. et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (Iss. 1): Article CD006359. [PubMed]
- Elizur S.E., Son W.Y., Yap R. et al. Comparison of low-dose human menopausal gonadotropin and micronized 17beta-estradiol supplementation in in vitro maturation cycles with thin endometrial lining. *Fertil. and Steril.* 2009; 92 (3): 907-12.
- Shen M.S., Wang C.W., Chen C.H., Tzeng C.R. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: use of extended estrogen supplementation. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39 (5): 1092-4.
- Wright K.P., Guibert J., Weitzen S. et al. Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen-thawed embryo transfer. *Reprod. Biomed. Online.* 2006; 13 (3): 321-5.
- Xu W., Zhou F., Li C. et al. Application of Femoston in hormone replacement treatment-frozen embryo transfer and its clinical outcomes. [Article in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013; 93 (47): 3766-9.
- Takasaki A., Tamura H., Miwa I. et al. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil. and Steril.* 2010; 93 (6): 1851-8.
- Zinger M., Liu J.H., Thomas M.A. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15 (4): 442-4.
- Papanikolaou E.G., Kyrrou D., Zervakou G. et al. Follicular HCG endometrium priming for IVF patients experiencing resisting thin endometrium: a proof of concept study. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013; 30 (10): 1341-5.
- Qublan H., Amarín Z., Al-Qudah M. et al. Luteal phase support with GnRH-a improves implantation and pregnancy rates in IVF cycles with endometrium of < or = 7 mm on day of egg retrieval. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2008; 11 (1): 43-7.
- Chaudhuri A.R., Chatterjee S. Frozen embryo transfer: the present practice and beyond. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2013; 24 (2): 125-30.
- Reynolds K., Khoury J., Sosnowski J. et al. Comparison of the effect of tamoxifen on endometrial thickness in women with thin endometrium (< 7 mm) undergoing ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil. and Steril.* 2010; 93 (6): 2091-3.
- Gleicher N., Vidali A., Barad D.H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil. and Steril.* 2011; 95 (6): 21-3.

Обзоры литературы

46. Gleicher N., Kim A., Michaeli T. et al. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. *Hum. Reprod.* 2013; 28 (1): 172-7.
47. Kunicki M., Łukaszuk K., Woclawek-Potocka I. et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization. *BioMed. Res. Int.* 2014; 2014 (Article ID 913235).
48. Acharya S., Yasmin E., Balen A.H. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies — a report of 20 cases. *Hum. Fertil. (Camb.)* 2009; 12 (4): 198-203.
49. Cicek N., Eryilmaz O.G., Sarikaya E. et al. Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012; 29 (4): 325-8.
50. Bodombossou-Djobo M.M., Zheng C., Chen S., Yang D. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a preliminary report. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 122.
51. Gargett C.E., Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil. and Steril.* 2012; 98 (1): 11-20.
52. Li Y., Pan P., Chen X. et al. Granulocyte colony-stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program. *Reprod. Sci.* 2014; 21 (3): 381-5.
53. *metrita v pregravidarnoy podgotovke zhenshchin s nevnashivaniyem beremennosti. Posobiye dlya vrachey*. Moscow; 2007. (in Russian)
18. Kulakova E.V., Dyuzheva E.V., Kogan E.A. et al. The predictive value of the correlation between progesterone and estrogen receptors in endometrium in the period of «the implantation window» in patients with repeated implantation failures. In: *The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility*. Beijing; 2009: 1A-2A.
19. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. and Steril.* 2011; 96 (6): 1451-6.
20. Kasius J.C., Broekmans F.J., Sie-Go D.M. et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum. Reprod.* 2012; 27: 153-8.
21. Volkova E.Yu. *Pregravid Preparation of Women with Reproductive Disorders and "Thin" Endometrium: Diss.* Moscow; 2014. (in Russian)
22. Amir W., Micha B., Ariel H. et al. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil. and Steril.* 2007; 87: 799-804.
23. Dix E., Check J.H. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2010; 37: 15-6.
24. Senturk L.M., Erel C.T. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2008; 20 (3): 221-8.
25. Shufaro Y., Simon A., Laufer N., Fatum M. Thin unresponsive endometrium — a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2008; 25: 421-5.
26. Vernaeva V., Soares R., Budak E. et al. Clinical factors associated with the outcome of oocyte donation. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2007; 35: 1015-23.
27. Casper R.F. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil. and Steril.* 2011; (96): 519-21.
28. Soares S.R., Velasco J.A., Fernandez M. et al. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil. and Steril.* 2008; 89: 491-501.
29. Amui J., Check J.H., Cohen R. Successful twin pregnancy in a donor oocyte recipient despite a maximum endometrial thickness in the late proliferative phase of 4 mm. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2011; 38: 328-9.
30. Check J.H., Cohen R. Live fetus following embryo transfer in a woman with diminished egg reserve whose maximal endometrial thickness was less than 4 mm. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2011; 38: 330-2.
31. Jimenez P.T., Schon S.B., Odem R.R. et al. A retrospective cross-sectional study: fresh cycle endometrial thickness is a sensitive predictor of inadequate endometrial thickness in frozen embryo transfer cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 10: 35.
32. Chen M.J., Yang J.H., Peng F.H. et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2006; 23: 337-42.
33. Demir B., Dilbaz S., Cinar O. et al. Estradiol supplementation in intracytoplasmic sperm injection cycles with thin endometrium. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29: 42-5.
34. Glujovsky D., Pesce R., Fiszbajn G. et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (Iss. 1): Article CD006359. [PubMed].
35. Elizur S.E., Son W.Y., Yap R. et al. Comparison of low-dose human menopausal gonadotropin and micronized 17beta-estradiol supplementation in in vitro maturation cycles with thin endometrial lining. *Fertil. and Steril.* 2009; 92 (3): 907-12.
36. Shen M.S., Wang C.W., Chen C.H., Tzeng C.R. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: use of extended estrogen supplementation. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39 (5): 1092-4.
37. Wright K.P., Guibert J., Weitzen S. et al. Artificial versus stimulated cycles for endometrial preparation prior to frozen-thawed embryo transfer. *Reprod. Biomed. Online.* 2006; 13 (3): 321-5.
38. Xu W., Zhou F., Li C. et al. Application of Femoston in hormone replacement treatment-frozen embryo transfer and its clinical outcomes. [Article in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013; 93 (47): 3766-9.
39. Takasaki A., Tamura H., Miwa I. et al. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil. and Steril.* 2010; 93 (6): 1851-8.
40. Zinger M., Liu J.H., Thomas M.A. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. *J. Womens Health (Larchmt).* 2006; 15 (4): 442-4.

REFERENCES

41. Papanikolaou E.G., Kyrou D., Zervakakou G. et al. Follicular HCG endometrium priming for IVF patients experiencing resisting thin endometrium: a proof of concept study. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013; 30 (10): 1341-5.
42. Qublan H., Amarin Z., Al-Qudah M. et al. Luteal phase support with GnRH-a improves implantation and pregnancy rates in IVF cycles with endometrium of ≤ 7 mm on day of egg retrieval. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2008; 11 (1): 43-7.
43. Chaudhuri A.R., Chatterjee S. Frozen embryo transfer: the present practice and beyond. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2013; 24 (2): 125-30.
44. Reynolds K., Khoury J., Sosnowski J. et al. Comparison of the effect of tamoxifen on endometrial thickness in women with thin endometrium (< 7 mm) undergoing ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil. and Steril.* 2010; 93 (6): 2091-3.
45. Gleicher N., Vidali A., Barad D.H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil. and Steril.* 2011; 95 (6): 21-3.
46. Gleicher N., Kim A., Michaeli T. et al. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. *Hum. Reprod.* 2013; 28 (1): 172-7.
47. Kunicki M., Łukaszuk K., Woławek-Potocka I. et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014 (Article ID 913235).
48. Acharya S., Yasmin E., Balen A.H. The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies — a report of 20 cases. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2009; 12 (4): 198-203.
49. Cicek N., Eryilmaz O.G., Sarikaya E. et al. Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012; 29 (4): 325-8.
50. Bodombossou-Djobo M.M., Zheng C., Chen S., Yang D. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a preliminary report. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 122.
51. Gargett C.E., Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil. and Steril.* 2012; 98 (1): 11-20.
52. Li Y., Pan P., Chen X. et al. Granulocyte colony-stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program. *Reprod. Sci.* 2014; 21 (3): 381-5.

Поступила 09.09.2016

Принята к печати 22.09.2016