

# Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии

К.Г.Серебренникова<sup>✉1</sup>, И.И.Бабиченко<sup>2</sup>, Н.А.Арутюнян<sup>1</sup>, С.Н.Кацалап<sup>1</sup>, А.С.Акатьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» РАН. 117593, Россия, Москва, Литовский б-р, д. 1А;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉klaraserebrennikova@mail.ru

## Аннотация

**Обоснование.** Хронический эндометрит (ХЭ) является одной из причин бесплодия, невынашивания беременности, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона. Терапия ХЭ достаточно сложна в связи с многофакторностью морфофункциональных нарушений эндометрия. Подходов к комплексному лечению ХЭ множество, что говорит об отсутствии до настоящего времени единого алгоритма ведения таких пациенток. Одним из современных, перспективных и высокотехнологичных методов лечения ХЭ является фотодинамическая терапия (ФДТ).

**Цель.** Изучить эффективность лечения ХЭ у пациенток с бесплодием с использованием метода ФДТ и низких доз 17β-эстрадиола.

**Материалы и методы.** Проведено обследование и лечение 85 пациенток с ХЭ репродуктивного возраста. Все они были разделены на 2 группы: 1-я – 43 женщины, получавшие лечение методом внутривенной ФДТ с гормональной терапией, низкие дозы 17β-эстрадиола трансдермально; 2-я – 42 пациентки, которые получали низкие дозы 17β-эстрадиола трансдермально. Всем пациенткам были проведены тщательное клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, аспирационная биопсия эндометрия с последующим патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованием.

**Результаты.** При ультразвуковом исследовании толщина эндометрия увеличивается на 12-й день после сеанса ФДТ в 1 и 2-й группе после применения 17β-эстрадиола трансдермально. Тем самым улучшилось состояние эндометрия почти в 2 раза по сравнению с исходными показателями до лечения. Продемонстрировано, что трансдермальный эстрадиол может вызывать адекватный рост эндометрия и благотворно влиять на рецептивность эндометрия. Проведенное иммуногистохимическое исследование эндометрия выявило определенные взаимосвязи между стадиями фаз менструального цикла и наличием рецепторов к стероидным гормонам как в ядрах эпителия желез, так и стромальных клеток.

**Выводы.** ФДТ является малоинвазивным, щадящим и безопасным методом лечения. Благодаря конструкции диффузора лазерное излучение равномерно распределяется в полости матки. ФДТ достоверно восстанавливает рецепторную функцию к прогестерону в железах эндометрия.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие, рецептивность, фотодинамическая терапия.

**Для цитирования:** Серебренникова К.Г., Бабиченко И.И., Арутюнян Н.А. и др. Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии. Гинекология. 2019; 21 (1): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190222

Original Article

## New in a diagnosis and treatment of chronic endometritis at infertility

Klara G. Serebrennikova<sup>✉1</sup>, Igor I. Babichenko<sup>2</sup>, Narina A. Arutyunyan<sup>1</sup>, Sergey N. Katsalap<sup>1</sup>, Albina S. Akateva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 1A, Litovskiy blrd, Moscow, 117593, Russian Federation;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation

✉klaraserebrennikova@mail.ru

## Abstract

**Background.** Chronic endometritis is one of the causes of infertility, miscarriage, failed in vitro fertilization and embryo transfer attempts. Treatment of chronic endometritis is quite complicated due to a multifactorial nature of endometrium morpho-functional disorders. There are lots of approaches to a comprehensive treatment of chronic endometritis which indicates a lack of a single algorithm for a management of such patients to date. One of the modern, perspective and high-tech methods for treatment of chronic endometritis is photodynamic therapy (PDT).

**Aim.** To study chronic endometritis treatment efficacy in patients with infertility when using the method of PDT and low doses of 17β-estradiol.

**Materials and methods.** 85 female patients of reproductive age with chronic endometritis were examined and treated. All patients were divided into 2 groups: group 1 (43 patients) got treated by a method of intravenous PDT with low-dose transdermal 17β-estradiol; group 2 (42 patients) received low-dose transdermal therapy with 17β-estradiol. Clinical examination and laboratory tests, pelvic ultrasound, endometrial aspiration biopsy followed by pathomorphological and immunohistochemical examination were carried out to all patient.

**Results.** Ultrasound examination revealed an increase in endometrium thickness at 12th day following PDT session in group 1 and following transdermal therapy with 17β-estradiol in group 2 resulting in endometrium state improvement almost 2 times compared with baseline values before treatment.

**Conclusions.** PDT is a minimally invasive, gentle and safe treatment method. Due to a diffuser design laser radiation is evenly distributed in the uterine cavity. PDT reliably restores receptor function to progesterone in the endometrial glands.

**Key words:** chronic endometritis, infertility, receptivity, photodynamic therapy.

**For citation:** Serebrennikova K.G., Babichenko I.I., Arutyunyan N.A. et al. New in a diagnosis and treatment of chronic endometritis at infertility. Gynecology. 2019; 21 (1): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190222

**Х**ронический эндометрит (ХЭ) – одна из наиболее острых проблем современной гинекологии, является причиной (одной из основных) нарушения менструальной функции, невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), гиперпластических процессов эндометрия и сексуальной дисфункции [1–9].

В структуре внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием первое место занимает ХЭ, который наблюдается у 65,2% женщин [10]. По данным литературы, частота ХЭ у женщин с бесплодием составляет от 12 до 68%, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия. При этом у пациенток с несколь-

кими неудачными попытками ЭКО и ПЭ частота ХЭ возрастает до 60% и более [6, 11, 12]. Наибольшие показатели распространенности ХЭ отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности, при этом частота заболевания составляет до 73% [13].

ХЭ, как правило, возникает вследствие неизлеченного острого послеабортного и послеродового эндометрита, а также остается одним из ведущих осложнений внутриматочных вмешательств вне беременности. Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса [14].

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 диагностируются бесплодие (чаще вторичное), а также неудачные попытки ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ) – в 37% [13]. У 67% пациенток наблюдается повышение уровня личностной тревожности с развитием тревожно-депрессивных расстройств [2].

Для восстановления репродуктивной функции необходимо быстрое и точное определение причины бесплодия. Диагностика ХЭ основана на анализе следующего: данных анамнеза, клинических симптомов (при их наличии), микроскопии мазков из уретры, шейки матки и влагалища, результатов посевов на условно-патогенную флору и диагностики отделяемого цервикального канала и полости матки с помощью полимеразной цепной реакции, трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и доплерографии на 5–7 и 22–25-й дни менструального цикла (МЦ), пайпель-биопсии на 5–9-й день МЦ, гистологического исследования биоптата эндометрия [15–17].

Комплексное исследование, включающее все эти методы, необходимо при обследовании пациенток с ХЭ, так как риск инфицирования эндометрия резко увеличивается при изменении микробиоценоза влагалища. Так, проявления дисбиоза влагалища наблюдаются у 70% женщин с персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии и 26,7% пациенток со стерильными посевами эндометрия.

Целесообразным является использование иммуногистохимического (ИГХ) метода с определением экспрессии маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида Syndecan-1 – CD138, что повышает точность морфологической верификации ХЭ на 25–30% [10].

Данные литературы последних лет показывают большое разнообразие подходов к лечению, что говорит об отсутствии до настоящего времени единого алгоритма ведения таких пациенток.

Возрастание антибиотикорезистентности заставляет разрабатывать альтернативные способы лечения пациенток с ХЭ, при которых бактериальная клетка будет способна вырабатывать устойчивость к противомикробным воздействиям. Примерами таких видов лечения являются фаготерапия, лечение природными или синтетическими антимикробными пептидами и фотодинамическая терапия (ФДТ) [18].

Одним из перспективных и высокотехнологичных методов считается ФДТ, основанная на селективной деструкции пролиферирующих клеток в результате фотохимического воздействия при взаимодействии накапливающегося в них фотосенсибилизатора (ФС) и активирующего его света определенной длины волны [19].

**Цель исследования** – изучить эффективность лечения ХЭ у пациенток с бесплодием с использованием метода ФДТ и низких дозировок 17β-эстрадиола трансдермально.

## Материалы и методы

Отбор пациенток для проведения данного исследования осуществлялся в отделении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с дневным стационаром в ФГБУЗ ЦКБ РАН. Были выполнены обследование и лечение 85 пациенток с ХЭ репродуктивного возраста. Все они разделены на 2 группы: 1-я – 43 пациентки, получавшие лечение методом внутривенной ФДТ с гормональной терапией, низкие дозы 17β-эстрадиола трансдермально, 2-я – 42 женщины, которые получали низкие дозы 17β-эстрадиола трансдермально.

Критерии включения пациенток в исследование: репродуктивный возраст, подтвержденный гистологический диагноз ХЭ, отсутствие злокачественной трансформации эндометрия, подтвержденное морфологически, неэффективность ранее проведенных процедур ЭКО и ПЭ, невынашивание беременности, тонкий эндометрий, синехии.

Исследование проведено в соответствии с научными и этическими принципами (заседание научно-технического совета ФГБУЗ ЦКБ РАН №52 от 24.04.2017), изложенными в

Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и отраженными в ОСТ 42-511-99 Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации, правилах ICH GCP и действующих нормативных требованиях (Бюллетень ВАК, 2002, №3). Всем пациенткам до начала исследования была предоставлена письменная информация о препарате, разъяснена суть исследования и связанный с участием в нем риск для здоровья, дана информация о профилактических мерах по предотвращению побочных реакций, связанных с кожной фототоксичностью. Перед началом исследования пациентка подписывала форму информированного согласия (с указанием даты), подтверждающую ее добровольное участие. Подпись участницы заверялась подписью исследователя.

Всем пациенткам на момент госпитализации проводилось клиническое обследование, включающее клинико-лабораторное обследование: общий анализ крови, определение групповой принадлежности и резус-фактора крови, биохимических показателей, исследование системы гемостаза, анализ крови на ВИЧ, реакцию Вассермана, HbS-антигена, антитела к HCV, общий анализ мочи, микроскопическое исследование мазков из уретры, цервикального канала и влагалища на степень чистоты, онкоцитологическое исследование эпителия шейки матки и цервикального канала.

Диагноз устанавливался на основании УЗИ органов малого таза, аспирационной биопсии эндометрия с патоморфологическим и ИГХ-исследованием полученного материала.

При гинекологическом исследовании оценивалось состояние наружных половых органов, проводился осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах. Всем пациенткам выполнена кольпоскопия с обязательным цитологическим исследованием мазков из экзо- и эндоцервикса. При бимануальном гинекологическом исследовании изучали величину, форму и положение матки и ее придатков, наличие патологических образований внутренних половых органов.

С целью уточнения состояния внутренних половых органов как на диагностическом этапе, так и в процессе динамического наблюдения применялось УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком (во время сеанса ФДТ, на 5 и 12-й день после ФДТ, на 5 и 21-й день МЦ). УЗИ осуществлялось на аппаратах Voluson 730 и Pro V Aixplorer MultiWave.

Аспирационная биопсия эндометрия выполнялась до и после сеанса ФДТ. После соответствующей обработки наружных половых органов, влагалища и шейки матки раствором бетадина 10% производилась биопсия эндометрия пайпелем для дальнейшего гистологического исследования.

Патоморфологическое исследование соскоба слизистой матки проводилось до ФДТ в I фазу МЦ и через один МЦ после ФДТ в I фазу цикла. В окрашенных препаратах оценивали состояние желез эндометрия и стромы, их соответствие фазе МЦ. При оценке состояния стромы учитывали наличие фиброза, воспалительной инфильтрации.

ИГХ-исследование проведено 40 пациенткам с диагнозом ХЭ. При выполнении ИГХ-диагностики с оценкой рецептивности эндометрия использовали мышинные моноклональные антитела к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам (клоны 1D5 и 1A6 фирмы Dako, Дания, ready-to-use), экспрессии маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида Syndecan-1 – CD138. В качестве системы для визуализации результатов ИГХ-реакции применяли систему Histofine (Япония). Результаты ИГХ-реакций оценивали полуколичественными и количественными методами. Оценка экспрессии ER, PR проводилась методом гистологического счета Histo Score.

ФДТ путем внутривенного введения ФС была выполнена 43 пациенткам: I этап – внутривенно капельно вводился ФС «Фотодитазин» (ООО «Вега-гранд»); II этап – временной интервал с момента окончания введения ФС до начала лазерного воздействия на эндометрий составлял 2 ч; III этап – проводилось УЗИ органов малого таза вагинальным датчиком, обработка наружных половых органов и шейки матки, без дополнительного расширения в полость матки вводился стерильный внутриматочный баллонный световод –

Таблица 1. Частота сопутствующей экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток Table 1. Rate of concomitant extragenital pathology in examined patients				
Нозологическая форма	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=42)	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания ЛОР-органов:				
• хронический тонзиллит	4	9,3	2	4,7
• хронический риносинусит	4	9,3	1	2,3
• отит	2	4,6	0	0
Заболевания нижних дыхательных путей: хронический бронхит				
	2	4,6	0	0
Сердечно-сосудистая патология: гипертоническая болезнь				
	2	4,6	1	2,3
Патология гепатобилиарной системы:				
• желчнокаменная болезнь	2	4,6	0	0
• хронический холецистит	6	14	3	7,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта:				
• хронический гастрит	2	4,6	0	0
• некротизирующий колит тонкого кишечника	2	4,6	0	0
• язва желудка	0	0	1	2,3
Заболевания почек и мочевыводящих путей:				
• мочекаменная болезнь	1	2,3	0	0
• хронический пиелонефрит	2	4,6	2	4,7
• хронический цистит	3	6,9	0	0
Заболевания щитовидной железы:				
• аутоиммунный тиреоидит	3	6,9	1	2,3
• гипотиреоз	2	4,6	0	0
Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу				
	1	2,3	0	0
Детский церебральный паралич				
	0	0	1	2,3
Заболевания молочной железы: фиброаденома				
	1	2,3	0	0
Заболевания крови:				
• железодефицитная анемия	2	4,6	0	0
• тромбоцитопения	1	2,3	0	0
Варикозная болезнь вен нижних конечностей				
	2	4,6	0	0

оптоволоконный диффузор баллонного типа (ОВДБ КОВБ-660). Осуществлялось облучение полости матки лазерным излучением заданной мощности с длиной волны 660 нм. После выключения лазера световод извлекался из полости матки. Осуществлялось заключительное УЗИ вагинальным датчиком.

Лазерное воздействие выполняли без применения внутривенной анестезии с использованием только нестероидных противовоспалительных препаратов внутримышечно во время и в течение 12 ч после процедуры ФДТ.

Для подготовки эндометрия к программам ВРТ назначался 17β-эстрадиол трансдермально (препарат Дивигель, производитель «Орион», Финляндия) по 2 мг 1 раз в сутки с 5 по 28-й день МЦ.

Статистическую значимость различий определяли при помощи Statistica 10.0, после оценки нормальности распределения данных по W-критерию Шапиро–Уилка оценку ненормально распределенных признаков осуществляли с помощью U-критерия Манна–Уитни, отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Возраст обследованных пациенток 1-й группы с ХЭ был в интервале от 28 до 42 лет, средний возраст составил  $34 \pm 5,1$  года, во 2-й группе – от 29 до 42 лет, средний возраст –  $33 \pm 4,9$  года.

Все обследованные пациентки с ХЭ – 76 (89,5%) предъявляли жалобы на скудные менструации и отсутствие на-

Таблица 2. Ультразвуковые параметры эндометрия у пациенток с ХЭ до и после лечения Table 2. Ultrasound parameters of endometrium in patients with chronic endometritis before and after treatment		
	Толщина эндометрия, мм	
	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=42)
До начала лечения	$4,1 \pm 1,1$	$4,06 \pm 0,7$
На 5-й день после лечения	$4,7 \pm 1,1$	$4,3 \pm 2,7$
На 12-й день после лечения	$9,4 \pm 1,8^*$	$8,6 \pm 1,2^*$
На 5-й день МЦ после курса лечения	$6,3 \pm 0,7^*$	$5,4 \pm 1,7^*$
На 21-й день МЦ после курса лечения	$11,23 \pm 1,4^*$	$8,1 \pm 2,4^*$

\*Имеются достоверные различия показателей до и после лечения ( $p < 0,05$ ).  
\*There are significant differences in indexes before and after treatment ( $p < 0,05$ ).

ступления беременности, 9 (10,5%) женщин не предъявляли никаких жалоб.

Все обследованные пациентки были правильного телосложения, нормального физического развития, адекватны в общении и имели сопутствующую экстрагенитальную патологию различной степени выраженности (табл. 1). Вне зависимости от возраста в структуре заболеваний верхних дыхательных путей преобладали хронический тонзиллит и хронический риносинусит ( $p < 0,001$ ), в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы – хронический гастрит, язва желудка, желчнокаменная болезнь, хронический холецистит ( $p < 0,0001$ ), заболевания почек и мочевыводящей системы были представлены хроническим пиелонефритом, мочекаменной болезнью и хроническим циститом ( $p < 0,001$ ). Среди заболеваний эндокринной системы выделяли аутоиммунный тиреоидит и гипотиреоз ( $p < 0,01$ ).

Из всех обследованных пациенток с ХЭ у 31 (36,5%) женщин было первичное бесплодие, у 54 (63,5%) – вторичное. Анамнестически при изучении становления менструальной функции у всех обследованных пациенток с ХЭ выявлено, что менархе у 80 (94%) было своевременным в 12–14 лет, у остальных 5 (6%) – в возрасте 15 лет и старше.

Продолжительность МЦ находилась в пределах 28–30 дней у  $90 \pm 1,3\%$ . Длительность менструации составила 2–3 дня в  $54 \pm 1,4\%$  случаях. Начало половой жизни у всех пациенток с ХЭ было преимущественно от 18 до 25 лет, средний возраст –  $19,8 \pm 1,2$  года.

Репродуктивный анамнез: в  $29,6 \pm 0,7\%$  случаев были роды. Одни роды в анамнезе были в  $20,3 \pm 2,9\%$  случаев, двое – в  $7,4 \pm 1,7\%$ . Эктопическая беременность выявлена у  $12,9 \pm 2,4\%$  пациенток. Количество искусственного прерывания беременности колебалось от 1 до 6 (в среднем – 3,2), неразвивающихся беременностей – от 1 до 5 (в среднем – 2,6). Частота неразвивающейся беременности в анамнезе у пациенток с ХЭ высока, а именно  $62,9 \pm 1,6\%$  на всех женщин с вторичным бесплодием. Антенатальная гибель плода у  $5,5 \pm 0,7\%$ .

Часть пациенток имели значимые для реализации репродуктивной функции как перенесенные, так и сопутствующие гинекологические заболевания, влияющие как на наступление беременности, так и на ее вынашивание. Наиболее частой патологией органов репродуктивной системы у пациенток 2 групп были ХЭ – в 100% случаев, гипоплазия эндометрия –  $24,7 \pm 0,9\%$ , первичное бесплодие –  $36,5 \pm 1,3\%$ , вторичное –  $63,5 \pm 2,1\%$ , доброкачественные образования яичников –  $16,9 \pm 1,8\%$  и заболевания шейки матки –  $20,6 \pm 3,7\%$ .

У пациенток всех групп с первичным и вторичным бесплодием в анамнезе имели место гинекологические оперативные вмешательства. Наиболее частыми оперативными вмешательствами были лапароскопия (Ls) – резекция яичников, тубэктомия, адгезиолизис – у  $37,4 \pm 1,2\%$ , гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание – у  $26,5 \pm 2,1\%$ , ЭКО и ПЭ – у  $23,1 \pm 1,3\%$ . У женщин 2-й группы наиболее частыми вмешательствами были Ls (резекция яичников, тубэктомия, диагностическая Ls) – у  $33,9 \pm 0,7\%$ , гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание (полипэктомия) –  $33,1 \pm 1,2$ , ЭКО и ПЭ явились наиболее частым вмешательством –  $67,3 \pm 2,5\%$  случаев.

Таблица 3. Различия в распределении рецепторов к эстрогенам и прогестерону в железах и строме  
Table 3. Differences in a distribution of estrogen and progesterone receptors in the glands and stroma

	Рецепторы к эстрогенам в железах, n, Me (Q1; Q3)	Рецепторы к прогестерону в железах, n, Me (Q1; Q3)	Рецепторы к эстрогенам в строме, n, Me (Q1; Q3)	Рецепторы к прогестерону в строме, n, Me (Q1; Q3)
ХЭ	41, -20 (-100; 40)	40, -34 (-122; 65)	41, -91 (-138; -51)	40, -71 (-127; -9)
После сеанса ФДТ	12, 5 (-33; 49)	12, 76 (-14; 176)	12, -83 (-91; -28)	12, -99 (-159; -37)

Примечание. Me – медиана, Q1 – фолликулярная фаза, Q3 – лютеиновая фаза.  
Note. Me – median, Q1 – the follicular phase, Q3 – the luteal phase.

Ранее наблюдались в отделении ВРТ 56,2±3,6% пациенток с вторичным бесплодием. Всем им были проведены программы ЭКО и ПЭ, в редких случаях наступления беременности все заканчивались неразвивающейся беременностью.

Всем пациенткам было проведено гинекологическое обследование: патологии наружных половых органов не выявлено, оволосение по женскому типу.

Так, в процессе осмотра шейки матки были зафиксированы различные патологические состояния: гипертрофия и рубцовая деформация шейки матки – у 4% пациенток, эктопия шейки матки – 6% случаев. Всем пациенткам, включенным в исследование, было выполнено цитологическое исследование мазков из экто- и эндоцервикса, по результатам которого атипических клеток выявлено не было.

При бимануальном гинекологическом исследовании изучали величину, форму и положение матки и ее придатков, наличие патологических образований внутренних половых органов – патологии не выявлено.

При анализе данных УЗИ средние показатели длины матки были 49,8±6,0 мм, переднезаднего размера – 39,4±5,8 мм, поперечный размер – 50,3±8,2 мм, признаки миомы матки были обнаружены у 7 (8,2%) пациенток, эхо-признаки аденомиоза – у 5 (5,8%). При УЗИ яичников отклонений от нормы не выявлено.

Эффективность ФДТ оценивалась на основании данных УЗИ, полученных до ФДТ, на 5 и 12-й день после сеанса ФДТ и на 5 и 21-й день МЦ после сеанса ФДТ. Анализ полученных результатов показал, что у всех пациенток 1-й группы на 5-й день после проведения сеанса ФДТ отмечалось незначительное расширение полости матки (М-эхо варьировало от 4,7 до 8,3 мм), что связано со скоплением в полости незначительного количества жидкости, а также с возможным отеком. Как видно из данных, представленных в табл. 2, при УЗИ толщина эндометрия увеличивается на 12-й день после сеанса ФДТ в 1 и 2-й группе после применения 17β-эстрадиола трансдермально (Дивигель), что составило 9,4±1,8 и 8,6±1,2 мм соответственно, тем самым улучшилось состояние эндометрия почти в 2 раза по сравнению с исходными показателями до лечения. Однако нами отмечено, что на 21-й день МЦ после сеанса ФДТ толщина эндометрия по данным УЗИ у пациенток 1-й группы значительно увеличилась – до 11,23±2,2 мм по сравнению с показателями у женщин 2-й группы – 8,1±2,4 мм.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проведена аспирационная биопсия эндометрия с последующим морфологическим исследованием соскобов эндометрия, до лечения отмечались умеренная лимфоцитарная инфильтрация и отечность стромы, сегментарные нейтрофилы, плазмодциты и слущенный цилиндрический эпителий. Эффективность терапии подтверждена путем проведения аспирационной биопсии эндометрия. Из них у пациенток 1-й группы – 37,4±1,9 и 9,6±2,4% – у пациенток 2-й группы ( $p<0,05$ ) по результатам морфологического исследования соскобов эндометрия выявлено, что эндометрий соответствовал фазе цикла и не имел патологии. У остальных женщин гистологический диагноз оставался прежним, однако у пациенток 1-й группы немного изменилась гистологическая картина: лимфоцитарная инфильтрация стала слабовыраженной, отсутствие отека стромы или неравномерно отечная строма, отсутствие плазмодцитов.

Проведенное ИГХ-исследование эндометрия выявило определенные взаимосвязи между стадиями фаз МЦ и наличием рецепторов к стероидным гормонам как в ядрах эпителия желез, так и стромальных клеток. CD138+ – пози-

тивные плазматические клетки, были обнаружены у 97,6% пациенток с ХЭ и имели высокую численную плотность в строме эндометрия, распределялись диффузно. На основании полученных результатов женщины были разделены на 2 группы: 1-я – ХЭ, 2-я – распределение рецепторов после ФДТ. Результаты ИГХ-исследования представлены в табл. 3.

На фоне ХЭ отмечается снижение распределения рецепторов к эстрогенам в железах эндометрия, после ФДТ зафиксировано некоторое увеличение в железистом эпителии количества рецепторов к эстрогенам, при этом данные показатели приближаются к 0-й отметке, что свидетельствует о соответствии значениям неизмененного эндометрия. Однако проведенный статистический анализ по Манну–Уитни не выявил достоверных различий между количеством рецепторов к эстрогенам до и после проведения ФДТ ( $U=178; p=0,148$ ). Отмечается снижение распределения рецепторов к прогестерону в железах эндометрия, после ФДТ – увеличение в железистом эпителии количества рецепторов к прогестерону, при этом данные показатели выше 0-й отметки, что свидетельствует о более высоких показателях по сравнению с неизмененным эндометрием, статистический анализ по Манну–Уитни продемонстрировал наличие достоверных различий между количеством рецепторов в железах к прогестерону до и после проведения ФДТ ( $U=122; p=0,010$ ). А также выявлено значительное снижение уровня рецепторов к прогестерону в строме эндометрия по сравнению с неизмененным эндометрием, статистический анализ по Манну–Уитни также не показал достоверных различий между количеством рецепторов к прогестерону в строме эндометрия до и после ФДТ ( $U=192; p=0,253$ ).

## Выводы

В представленной малоинвазивной технологии лечения методом ФДТ ХЭ у женщин с бесплодием для восстановления репродуктивной функции с применением внутривлагалищного ОВДБ КОВВ-660 имеются существенные преимущества: локальный, щадящий, легко переносимый и безопасный метод лечения, возможность терапии в амбулаторных условиях без анестезиологического пособия. Благодаря уникальной конструкции диффузора лазерное излучение равномерно распределяется в полости матки для обеспечения максимальной эффективности излучения, что делает возможным использование данного катетера у пациенток с деформацией полости матки, а также различным ее объемом.

Анализируя полученные данные, можно предположить причину столь достоверно значимых различий между группами, а именно эффективность лечения у женщин 1-й группы, что обусловлено техникой выполнения ФДТ и 17β-эстрадиола трансдермально. Кроме того, ФДТ воздействует исключительно на патологические ткани, накопившие в себе ФС. Применение внутривлагалищного ОВДБ КОВВ-660 с внутривенным введением ФС «Фотодитазин» при мощности лазерного излучения, не превышающей 0,06–0,07 Вт/см<sup>2</sup>, и длине волны 660 нм предотвращает облитерацию стенок полости матки и способствует полной репаративной регенерации. Использование трансдермального способа введения эстрадиола способствует постепенному поступлению активного вещества, предотвращает от возникновения выраженных пиков (максимальной концентрации) активного вещества и гарантирует поддержание более равномерного уровня в крови в течение суток. Метаболизм трансдермального 17β-эстрадиола, который при нанесении на кожу проникает непо-

средственно в капиллярный кровоток, позволяет избежать первичного печеночного метаболизма и как следствие – разрушения эстрогенов, что обеспечивает высокую биодоступность до – 82%. Использование 17 $\beta$ -эстрадиола трансдермально увеличивает толщину эндометрия, соответственно, требуются меньшие дозировки эстрадиола для достижения адекватного роста эндометрия, колебания концентрации эстрадиола в плазме крови незначительны, благотворно влияет на рецептивность эндометрия (B.Demir, S.Dilbaz, O.Cinar, 2013).

ФДТ достоверно восстанавливает рецепторную функцию к прогестерону в железах эндометрия. Подобный эффект приводит к активированию механизмов физиологического апоптоза в эндометрии и восстановлению его функциональной активности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии. *Мед. альманах.* 2010; 2 (11): 182–4. [Dubnitskaia L.V., Nazarenko T.A. Khronicheskii endometrit: sovremennye podkhody k terapii. *Med. al'manakh.* 2010; 2 (11): 182–4 (in Russian).]
2. Евсеева М.М. Естественные и преформированные физические факторы в восстановительном лечении женщин с последствиями хронического воспаления органов малого таза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Evseeva M.M. Estestvennye i preformirovannye fizicheskie faktory v vosstanovitel'nom lechenii zhenshin s posledstviiami khronicheskogo vospaleniia organov malogo taza. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk.* M., 2008 (in Russian).]
3. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. *Трудный пациент.* 2012; 5. [Lebedev V.A., Pashkov V.M., Klindukhov I.A. Sovremennye printsipy terapii bol'nykh s khronicheskim endometritom. *Trudnyi patsient.* 2012; 5 (in Russian).]
4. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И. и др. Хронический эндометрит: от современного диагностического подхода к оптимизации лечения. *Лечащий врач.* 2008; 10. [Rudakova E.B., Mozgovoi S.I. et al. Khronicheskii endometrit: ot sovremennogo diagnosticheskogo podkhoda k optimizatsii lecheniia. *Lechashchii vrach.* 2008; 10 (in Russian).]
5. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унания А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). *Акуш., гинекол. и репрод.* 2010; 3: 21–4. [Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanian A.L. Patogenez i patogeneticheski obosnovannaia terapiia khronicheskogo endometrita (klinicheskaiia leksiia). *Akush., ginekol. i reprod.* 2010; 3: 21–4 (in Russian).]
6. Корсак В.С., Забелкина О.В., Исакова Э.В. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО. *Проблемы репродукции.* 2005; 2: 39–42. [Korsak V.S., Zabelkina O.V., Isakova E.V. Issledovanie endometriia u patsientok s trubno-peritoneal'nyim besplodiem na etape podgotovki k EKO. *Problemy reproduksii.* 2005; 2: 39–42 (in Russian).]
7. Котиков А.Р., Али-Риза А.Э. и др. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом. *Проблемы репродукции.* 2006; 2: 7–10. [Kotikov A.R., Ali-Riza A.E. et al. Ekspressiia reseptorov endometriia k estrogenam i progesteronu pri besplodii, обусловленном хроническим эндометритом. *Problemy reproduksii.* 2006; 2: 7–10 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Серебренникова Клара Георгиевна** – д-р мед. наук, проф., науч. рук. по акушерству и гинекологии ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: klaraserebrennikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9475-019X>

**Бабиченко Игорь Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии Медицинского института ФGAOU BO РУДН

**Арутюнян Нарина Анатольевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУЗ ЦКБ РАН, врач акушер-гинеколог. E-mail: 79687286886@yandex.ru

**Кацалап Сергей Николаевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУЗ ЦКБ РАН

**Акатьева Альбина Салаватовна** – канд. мед. наук, отд.-ние ВРТ ФГБУЗ ЦКБ РАН

[Kotikov A.R., Ali-Riza A.E. et al. Ekspressiia reseptorov endometriia k estrogenam i progesteronu pri besplodii, обусловленном хроническим эндометритом. *Problemy reproduksii.* 2006; 2: 7–10 (in Russian).]

8. Макаров О.В. и др. Изменения показателей иммунитета у пациенток в невынашивании беременности инфекционного генеза в I триместре. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2008; 6: 29–32.

[Makarov O.V. et al. Izmeneniia pokazatelei immuniteta u patsientok v nevy-nashivaniem beremennosti infektsionnogo geneza v I trimestre. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2008; 6: 29–32 (in Russian).]

9. Серов В.Н., Коган Е.А., Силантьева Е.С. и др. Комплексное лечение хронического эндометрита: клинико-морфологическое обоснование использования физиотерапии. *Акуш. и гинекол.* 2006; 3: 46–50.

[Sero V.N., Kogan E.A., Silant'eva E.S. et al. Kompleksnoe lechenie khronicheskogo endometrita: kliniko-morfologicheskoe obosnovanie ispol'zovaniia fizioterapii. *Akush. i ginekol.* 2006; 3: 46–50 (in Russian).]

10. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. *Руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

[Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit. *Rukovodstvo.* Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]

11. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичева Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. *Вспомогательные репродуктивные технологии.* М.: МИА, 2005.

[Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuz'micheva L.N. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiia. *Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii.* Moscow: MIA, 2005 (in Russian).]

12. Seo WS, Jee BC, Moon SY. Expression of endometrial protein markers in infertile women and the association with subsequent in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2011; 95 (8): 2707–10.

13. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада X, 2005.

[Sidel'nikova V.M. Privychnaia poteria beremennosti. Moscow: Triada X, 2005 (in Russian).]

14. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.

[Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit u zhenshin s patologiei reproduktivnoi funktsii: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2007 (in Russian).]

15. Бойчук Н.В. Особенности прегравидарной подготовки, течения беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008.

[Boichuk N.V. Osobennosti pregravidarnoi podgotovki, techeniia beremennosti i rodov u zhenshin s privychnym nevy-nashivaniem beremennosti na fone khronicheskogo endometrita. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2008 (in Russian).]

16. Доброхотова Ю.Э., Дзюбава Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

[Dobrokhotova Yu.E., Dzhubava E.M., Ozerova R.I. Nerazvivaiushchaiasia beremennost'. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]

17. Sharma M, Taylor A, di Spiezio Sardo A. Outpatient hysteroscopy: Traditional versus the "no-touch" technique. *BJOG* 2005; 112: 963–7.

18. Пасман Н.М., Никонов С.Д., Беспалова И.В., Козырева Е.А. Оценка эффективности гистероскопической фотодинамической терапии больных с хроническим эндометритом. *Вестн. НГУ. Сер.: Биология, клиническая медицина.* 2013; 11 (1): 126.

[Pasman N.M., Nikonov S.D., Bespalova I.V., Kozyreva E.A. Otsenka effektivnosti gisteroskopicheskoi fotodinamicheskoi terapii bol'nykh s khronicheskim endometritom. *Vestn. NGU. Ser.: Biologiia, klinicheskaiia meditsina.* 2013; 11 (1): 126 (in Russian).]

19. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol* 2008; 53 (9): 61–109.

**Klara G. Serebrennikova** – PhD, Professor, scientific supervisor on obstetrics and gynecology of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. E-mail: klaraserebrennikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9475-019X>

**Igor I. Babichenko** – PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia

**Narina A. Arutyunyan** – PhD, Researcher of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, obstetrician-gynecologist. E-mail: 79687286886@yandex.ru

**Sergey N. Katsalap** – PhD, Leading Researcher, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

**Albina S. Akateva** – PhD, the Department of ART, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.12.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019