

# Повышение эффективности терапии пациенток с хроническим эндометритом

Ю.Э.Доброхотова<sup>1</sup>, Е.И.Боровкова<sup>1</sup>, З.С.Зайдиева<sup>2</sup>, В.В.Романовская<sup>1</sup>, О.Р.Нугуманова<sup>2</sup><sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup>Городская клиническая больница №40, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Изучение эффективности комбинированного лечения хронического эндометрита с применением классической схемы антибиотикотерапии в сочетании с иммуномодуляторами (экзогенной цитокинотерапией).

**Пациенты и методы.** Проспективное рандомизированное клиническое исследование с участием 40 пациенток с верифицированным гистологическим диагнозом хронического эндометрита. Пациентки рандомизированы на 2 группы: в основной группе ( $n = 20$ ) проведено комбинированное лечение (антибиотики + Суперлимф 25 Ед), в контрольной группе ( $n = 20$ ) – монотерапия антибиотиками. Курс антибактериальной терапии включал 10-дневное использование офлоксацина по 400 мг 2 раза в сутки с метронидазолом по 500 мг 2 раза в сутки. Использованы общеклинические методы исследования, гистологическое и иммуногистохимическое исследование и методы вариационной статистики.

**Результаты.** В сформированной выборке слабовыраженный эндометрит был диагностирован соответственно группам в 30% (6/20) и 25% (5/20) случаев ( $p = 0,363$ ), умеренно выраженный – в 45% (9/20) и 55% (11/20) ( $p = 0,264$ ) и сильно выраженный в 25% (5/20) и 20% (4/20) ( $p = 0,351$ ). После окончания курса терапии при контрольном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании положительная динамика была отмечена в обеих группах. Признаки хронического эндометрита отсутствовали у 90% (18/20) пациенток основной группы и у 70% (14/20) контрольной группы ( $p = 0,05$ ). В основной группе у 2 пациенток сохранились признаки слабовыраженного (1/20, 5%) и умеренно выраженного эндометрита (1/20, 5%). В контрольной группе гистологически слабо выраженный эндометрит сохранялся у 20% (4/20), а умеренно выраженный – у 10% (2/20) пациенток (при сравнении с основной группой  $p \leq 0,05$ ). Через 6 мес. после окончания терапии беременность наступила у 45% пациенток основной группы, из них у 22,2% в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и у 77,8% – спонтанно. У пациенток контрольной группы беременность наступила в 25% случаев, в 20% – путем ВРТ. У 1 пациентки беременность была прервана в сроке 12 нед. в связи с пороками развития плода.

**Заключение.** Проведение курса комбинированной терапии ассоциировано с более высокими показателями излечения и наступления беременности. Суммарная эффективность терапии была значимо выше в основной группе ( $p \leq 0,05$ ).

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, экзогенная цитокинотерапия, Суперлимф, антибиотики, бесплодие

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Романовская В.В., Нугуманова О.Р. Повышение эффективности терапии пациенток с хроническим эндометритом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(4): 92–98. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-92-98

## Improving the effectiveness of therapy for chronic endometritis

Yu.E.Dobrohotova<sup>1</sup>, E.I.Borovkova<sup>1</sup>, Z.S.Zaydieva<sup>2</sup>, V.V.Romanovskaya<sup>1</sup>, O.R.Nugumanova<sup>2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;<sup>2</sup>City Clinical Hospital No 40, Moscow, Russian Federation

**Objective.** To study the effectiveness of combination therapy for chronic endometritis using standard antibiotic treatment regimen and immunomodulators (exogenous cytokine therapy).

**Patients and methods.** This prospective randomized clinical trial enrolled 40 patients with a histologically verified diagnosis of chronic endometritis. Patients were randomized into two groups; the study group ( $n = 20$ ) received combination therapy (antibiotics + Superlymph 25 units), and the control group ( $n = 20$ ) received monotherapy with antibiotics. The course of antibiotic therapy included a 10-day use of ofloxacin 400 mg twice daily with metronidazole 500 mg twice daily. General methods of clinical investigation, histological and immunohistochemical examinations, and statistical measures of variation were used.

**Results.** Mild endometritis was diagnosed in 30% (6/20) of patients in the study group and in 25% (5/20) of patients ( $p = 0.363$ ) in the control group, moderate endometritis – in 45% (9/20) and 55% (11/20) ( $p = 0.264$ ), and severe endometritis – in 25% (5/20) and 20% (4/20) ( $p = 0.351$ ), respectively. After the end of therapy, the control histological and immunohistoche-

**Для корреспонденции:**

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Российской национальной исследовательской медицинской университета им. Н.И.Пирогова.

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 722-6399  
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

ORCID: 0000-0002-7830-2290

Статья поступила 13.07.2022 г., принятая к печати 28.09.2022 г.

**For correspondence:**

Yuliya E. Dobrohotova, MD, PhD, DSc, Professor,  
head of the Department of Obstetrics and Gynecology,  
Pirogov Russian National Research Medical University

Address: 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation  
Phone: (495) 722-6399  
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-7830-2290

The article was received 13.07.2022, accepted for publication 28.09.2022

mical examinations showed positive dynamics in both groups. The signs of chronic endometritis were absent in 90% (18/20) of patients in the study group and in 70% (14/20) of patients in the control group ( $p = 0.05$ ). In the study group, two patients had signs of mild (1/20, 5%) and moderate (1/20, 5%) endometritis. In the control group, histologically mild endometritis persisted in 20% (4/20) of patients and moderate endometritis – in 10% (2/20) of patients (in comparison with the study group,  $p \leq 0.05$ ). In six months after the end of therapy, pregnancy occurred in 45% of patients in the study group, of which 22.2% were the result of using assisted reproductive technologies (ART) and 77.8% – spontaneous pregnancy. In the control group, pregnancy occurred in 25% of patients, and in 20% it was achieved by ART. In one patient, pregnancy was terminated at 12 weeks due to fetal malformations.

**Conclusion.** Combination therapy demonstrated higher rates of recovery and pregnancy. The overall efficacy of therapy was significantly higher in the study group ( $p \leq 0.05$ ).

**Key words:** *chronic endometritis, exogenous cytokine therapy, Superlymph, antibiotics, infertility*

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zaydieva Z.S., Romanovskaya V.V., Nugumanova O.R. Improving the effectiveness of therapy for chronic endometritis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022; 21(4): 92–98. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-92-98

**В** 2018 г. численность населения в трудоспособном возрасте сократилась почти на миллион и продолжает снижаться, что является серьезным ограничением для экономического роста страны. К концу 2019 г. количество россиян составляло 146,7 млн, а естественная убыль населения в 2020 г. достигла 500 000 человек, что превысило показатели рождаемости и естественной миграции. Снижение рождаемости зарегистрировано в 80 из 85 регионов России, а меры по активной поддержке семьи, материнства и детства пока не позволили преодолеть создавшиеся негативные демографические тенденции. В 2020 г. в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции значительно возрос процент отложенных беременностей, что внесло дополнительные негативные корректизы в общие демографические показатели. В сложившихся обстоятельствах сохранение каждой наступившей беременности является приоритетной задачей, а разработка и внедрение новых методов преодоления бесплодия становятся крайне актуальными.

Одной из важных причин женского бесплодия считается хронический эндометрит (ХЭ), в основе которого лежит длительная избыточная продукция провоспалительных цитокинов, развившаяся в ответ на воздействие патогенного фактора и приводящая к нарушению нормального функционирования ткани.

ХЭ чаще всего протекает бессимптомно и является случайной находкой при гистологическом исследовании. Частота данного заболевания в группах пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием достигает 70% [1, 2].

При хроническом воспалении верифицировать возбудитель удается крайне редко. Роль микроорганизмов в генезе развития хронического эндометрита можно считать доказанной [3, 4]. Именно поэтому общепринятым является проведение эмпирической антибактериальной терапии. Назначение адекватного лечения приводит к стойкому улучшению гистологической картины у пациенток с ХЭ. В ретроспективном анализе пациенток с необъяснимыми повторными потерями беременности и ХЭ Cincinelli et al. [3] сообщили, что частота наступления беременности после лечения антибиотиками была значительно выше, чем у женщин без лечения (74,8% против 24,4%). Результаты проспективного исследования McQueen et al. доказали, что частота живорождения у паци-

енток с ХЭ возрастает до 56% после лечения антибиотиками по сравнению с 7% без лечения [5, 6].

Препаратором первого выбора является доксициклин (100 мг перорально дважды в сутки на 10–14 дней). Его преимущества определяются широким спектром действия, а также эффективностью в отношении микоплазменной инфекции. В исследовании Johnston-MacAnally et al. [7] было показано, что использование доксициклина эффективно в 70% случаев, а в работах Kitaya et al. гистологическое излечение (клиренс CD138) после его использования достигало 96% [8].

Также высокая эффективность (73%) была получена при назначении комбинации офлоксацина (400 мг 2 раза в день 14 дней) с метронидазолом (500 мг 2 раза в день 14 дней) [5, 6, 9]. В исследовании McQueen et al. эффективность комбинации 14-дневной терапии с применением офлоксацина 400 мг с метронидазолом 200 мг 2 раза в сутки составила 77% (24/31), в 23% (7/31) при повторном исследовании сохранялись признаки ХЭ, что потребовало проведения повторного курса лечения [5].

Согласно клиническому протоколу Минздрава России «Воспалительные болезни женских тазовых органов» (2021) при диагностике ХЭ показано проведение курса антибактериальной терапии в течение 10–14 дней. Препаратами выбора являются комбинации доксициклина с метронидазолом или фторхинолонов с метронидазолом.

В отечественной литературе имеется достаточно публикаций об эффективности комплексной двухфазной терапии пациенток с ХЭ. На первом этапе проводится этиотропное лечение, на втором – применяются различные варианты циклической гормональной, противовоспалительной (аспирин) и метаболической терапии (комплексы витаминов, актовегин). Эффективность такой терапии, по данным авторов, достигает 85,7% [1, 10–12].

Исследования, проведенные ранее, показали, что применение экзогенной цитокинотерапии (после курса антибиотиков) позволяет нормализовать качественный и количественный состав иммунокомпетентных клеток и факторов врожденного иммунитета в эндометрии с последующим наступлением беременности у 86,9% пациенток [13, 14].

Цель – изучение эффективности комбинированного лечения хронического эндометрита с применением классической схемы антибиотикотерапии в сочетании с иммуномодуляторами (экзогенной цитокинотерапией).

## Пациенты и методы

Для достижения поставленной цели были сформированы 2 группы: в основную ( $n = 20$ ) вошли пациентки с ХЭ, получавшие комбинированное лечение (антибиотики + Суперлимф 25 Ед), в контрольную ( $n = 20$ ) – пациентки с ХЭ и монотерапией антибиотиками.

Курс антбактериальной терапии включал 10-дневное использование офлоксацина по 400 мг 2 раза в сутки с метронидазолом по 500 мг 2 раза в сутки. В основной группе параллельно с антибиотиками был использован препарат Суперлимф 25 Ед в свечах. Активным веществом препарата Суперлимф является белково-пептидный комплекс свиных лейкоцитов, представляющих собой универсальный стимулятор иммунной системы с активностью фактора, угнетающего миграцию макрофагов, интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, трансформирующего фактора роста, секрецируемых лейкоцитами периферической крови свиньи. Препарат зарегистрирован как иммуномодулятор, обладает противовирусным и противомикробным действием, стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда, активирует фагоцитоз, выработку цитокинов, индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления и увеличивает активность естественных киллеров, обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. Свечи вводились во влагалище, после окончания менструального кровотечения. На рис. 1 представлен дизайн работы.

Набор пациенток проводился на базе консультативно-диагностического отделения родильного дома при ГКБ №40 Департамента здравоохранения г. Москвы в течение 2021–2022 гг.

**Критериями включения пациенток в исследование были:**

- репродуктивный возраст (20–40 лет);
- наличие гистологически и иммуногистохимически подтвержденного ХЭ;

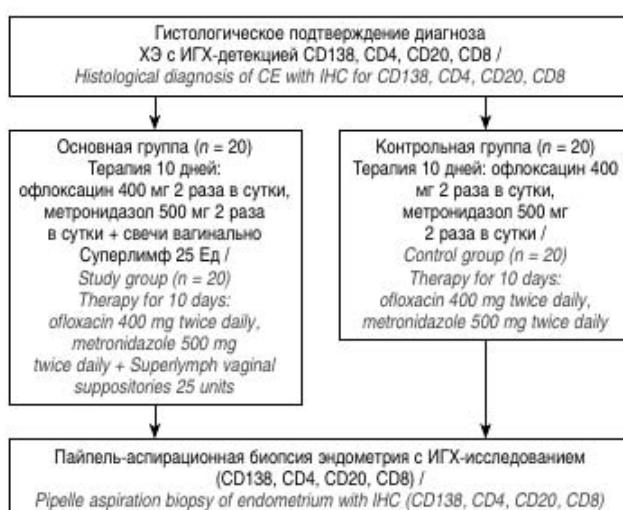


Рис. 1. Дизайн сравнительного исследования.

Fig. 1. Comparative study design.

• отсутствие инфекций, передающихся половым путем, воспалительного и невоспалительного патологического процесса во влагалище и шейке матки;

• отсутствие значимой соматической патологии (иммуно-дефицит, сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз, системные заболевания);

• согласие женщин на участие в исследовании и отсутствие у них аллергических реакций на белки животного происхождения.

Первичная диагностика ХЭ была осуществлена на основании результатов гистологического исследования тканей эндометрия, полученных при разделном диагностическом выскабливании (РДВ) слизистых матки или пайпель-аспирационной биопсии, выполненных в пролиферативную фазу цикла (7–10-й дни менструального цикла).

Комплексное обследование пациенток включало сбор анамнеза, оценку социального статуса, наследственности, соматического здоровья, менструальной и репродуктивной функции.

Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования проводились на базе отделения патоморфологии ГКБ №40 Департамента здравоохранения г. Москвы. Для первичной диагностики ХЭ ткань эндометрия была получена путем РДВ или пайпель-аспирационной биопсии при помощи Pipelle de Cornier. Оценка эффективности терапии проводилась путем пайпель-аспирационной биопсии эндометрия, выполненной после окончания терапии на 7–10-й день следующего менструального цикла. Материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина с последующей спиртовой дегидратацией, заливкой в парафиновые блоки и приготовлением гистологических срезов толщиной 3 мкм.

Критерием гистологической верификации диагноза ХЭ было наличие периваскулярных воспалительных инфильтратов, состоящих из лимфоидных элементов и плазматических клеток, лимфоидных фолликулов с плазматическими клетками в функциональном слое эндометрия, очагового фиброзирования стромы и склеротических изменений стенок спиральных артерий.

Для ИГХ-исследования препараты депарафинировали в трех порциях ксилола, промывали в фосфатно-солевом буфере, обрабатывали 0,3%-й перекисью водорода в течение 20 мин. После нанесения первичных антител в течение 45 мин проводили инкубацию при температуре 37°C с последующей промывкой фосфатно-солевым буфером.

Были оценены маркеры хронического эндометрита: CD138 (маркер плазмоцитов), CD20 (маркер В-лимфоцитов), CD8 (маркер цитотоксических Т-лимфоцитов) и CD4 (маркер Т-хелперов), использовали антитела CD8+ (клон CD8/144B), CD20+ (клон L26), CD4+ (клон 4B12), CD138+ (клон M115), в стандартном разведении 1:50, производства Dako Cytomation (Дания).

Парафиновые срезы после ИГХ-окраски просматривали в световом микроскопе в трех полях зрения при увеличении микроскопа ×400. Подсчитывали количество положительно окрашенных клеток (экспрессирующих изучаемые маркеры) в каждом поле зрения и рассчитывали их среднее арифметическое значение. Оценка степени выраженности

Таблица 1. Степень выраженности хронического эндометрита  
Table 1. Chronic endometritis severity

Маркеры / Markers	Норма (кол-во клеток в п/зрения) / Normal (number of cells per field of view)	Слабо выраженный / Mild	Умеренно выраженный / Moderate	Выраженный / Severe
CD8 (T-лимфоциты) / (T cells)	до 10 / up to 10	более чем в 2 раза / more than twice	более чем в 3 раза / more than 3 times	более чем в 5 раз / more than 5 times
CD20 (B-лимфоциты) / (B cells)	до 3 / up to 3	более чем в 2 раза / more than twice	более чем в 3 раза / more than 3 times	более чем в 4–5 раз / more than 4 to 5 times
CD138 (плазмоциты) / (plasma cells)	0	единичные / single	в 2–3 раза / more than 2 to 3 times	более чем в 5 раз / more than 5 times
CD4 (T-хелперы) / (T helper cells)	до 10 / up to 10		имеют связь с количеством CD8 / correlate with the number of CD8	

Исследование проводится на основании оценки 10 полей зрения  $\times 400$ , не менее 4 (в зависимости от объема материала).  
The study is based on an assessment of 10 fields of view ( $\times 400$ ), at least 4 (depending on the volume of material).

ХЭ проводилась согласно классификации Г.Х. Толивовой и соавт. [15] (табл. 1).

Критериями постановки диагноза ХЭ были увеличение количества цитотоксических Т- и В-лимфоцитов в 2 и более раза, а также наличие плазматических клеток.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет программ Statistica версия 7.0 (StatSoft Inc., США). Результаты описания количественных признаков представлены в виде  $(M \pm \sigma)$ , где  $M$  – выборочная средняя величина,  $\sigma$  – выборочное стандартное отклонение. При оценке значимости количественных показателей использовали непараметрические аналоги t-теста – тест Манна–Уитни. Оценку значимости различий между тремя группами количественных показателей проводили с помощью рангового однофакторного анализа Краскела–Уоллиса.

Качественные признаки описывали в процентах (%) и абсолютных значениях ( $n/N$ ). Для выявления различий между двумя группами по качественным признакам использовали критерий  $\chi^2$  (с поправкой Йетса – df) при помощи составления таблиц сопряженности  $2 \times 2$ . Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Связь между количественными и качественными показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и анамнестическим данным (табл. 2). Значимые различия

были отмечены только в отношении субмукозной миомы матки (выявлена только у пациенток контрольной группы) и синдрома поликистозных яичников (выявлен только у пациенток основной группы) ( $p \leq 0,05$ ).

В сформированных группах преобладали пациентки, имеющие в анамнезе беременность. Первичным бесплодием страдали 5% (1/20) и 20% (4/20) пациенток соответственно группам. Вторичное бесплодие было отмечено только в основной группе у 10% (2/20). Аборт артифициальный и самопроизвольный в анамнезе был отмечен у 55% (11/20) и 50% (10/20) пациенток, роды в анамнезе были у 40% (8/20) и 30% (6/20) пациенток.

Внутриматочные вмешательства в связи с гистерорезектомическим удалением субмукозной миомы матки, полипа эндометрия или абортом отмечены у 90% (18/20) пациенток основной группы и у 95% (19/20) женщин контрольной группы.

В анамнезе указание на урогенитальный хламидиоз и бактериальный вагиноз было отмечено у 15% (3/20) и 20% (4/20) и 25% (5/20) и 35% (7/20) пациенток соответственно группам.

Согласно критериям включения, ХЭ гистологически был подтвержден у 100% пациенток. В структуре ХЭ в обеих группах преобладала умеренная степень выраженности воспалительного процесса (рис. 2).

Степень выраженности ХЭ определялась на основании количества цитотоксических Т- и В-лимфоцитов. В сформированной выборке слабо выраженный ХЭ был диагностирован соответственно группам в 30% (6/20) и 25% (5/20) случа-

Таблица 2. Демографические и анамнестические данные пациенток сформированных групп  
Table 2. Demographic and anamnestic characteristics of patients

Фактор / Factor	Основная группа / Study group ( $n = 20$ )	Контрольная группа / Control group ( $n = 20$ )	$p$
Возраст, лет (SD, разброс) / Age, years (SD, range)	34,2 (4,2, 27–42)	33,8 (4,7, 29–41)	0,441
ИМТ, $\text{kg}/\text{m}^2$ (SD, разброс) / BMI, $\text{kg}/\text{m}^2$ (SD, range)	24,8 (6,2, 19–29,7)	23,6 (5,1, 20–29,6)	0,363
Субмукозная миома матки, % / Submucosal fibroids, %	0 (0/20)	5 (1/20)	0,0001
СПКЯ / PCOS	5 (1/20)	0 (0/20)	0,0001
Бесплодие в анамнезе, % / History of infertility, %	15 (3/20)	20 (4/20)	0,337
Аборт в анамнезе, % / History of abortion, %	25 (5/20)	20 (4/20)	0,351
РДВ в анамнезе, % / History of SDC, %	35 (7/20)	40 (8/20)	0,370
Среднее количество родов (SD, разброс) / Average number of births (SD, range)	0,4 (0,7, 0–3)	0,3 (0,6, 0–2)	0,254
Среднее количество СПВ до 12 недель (SD, разброс) / Average number of SA up to 12 weeks (SD, range)	0,3 (0,6, 0–2)	0,3 (0,6, 0–3)	0,5

ИМТ – индекс массы тела; СПКЯ – синдром поликистозных яичников; СПВ – самопроизвольный выкидыш, РДВ – раздельное диагностическое выскабливание.  
BMI – body mass index; PCOS – polycystic ovarian syndrome; SA – spontaneous abortion; SDC – separate diagnostic curettage.

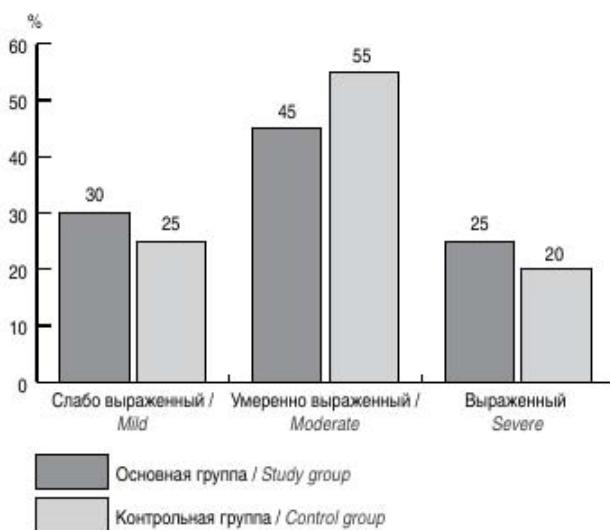


Рис. 2. Степень выраженности хронического эндометрита у пациенток сформированных групп до лечения.

Fig. 2. Chronic endometritis severity in patients before treatment.

ев ( $p = 0,363$ ), умеренно выраженный – в 45% (9/20) и 55% (11/20) ( $p = 0,264$ ), сильно выраженный – в 25% (5/20) и 20% (4/20) ( $p = 0,351$ ).

После окончания курса терапии при контрольном гистологическом и ИГХ-исследовании положительная динамика была отмечена в обеих группах. Признаки ХЭ отсутствовали у 90% (18/20) пациенток основной группы и у 70% (14/20) контрольной группы ( $p = 0,05$ ). Значимо лучшие показатели были получены в основной группе, где лечение проводилось комбинацией антибиотика и иммуномодулятора.

В основной группе у 2 пациенток сохранялись признаки слабо выраженного (1/20, 5%) и умеренно выраженного ХЭ (1/20, 5%). В контрольной группе гистологически слабо выраженный ХЭ сохранялся у 20% (4/20), а умеренно выраженный – у 10% (2/20) пациенток (при сравнении с основной группой  $p \leq 0,05$ ) (рис. 3).

Пациентки сформированных групп были в репродуктивном возрасте и при включении в исследование указывали на заинтересованность в наступлении беременности. Через 6 мес. после окончания терапии был осуществлен обзвон пациенток. Из 20 пациенток основной группы беременность наступила у 9 (45%), из них у 22,2% – в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и у 77,8% (7/9) – спонтанно. В 1 случае беременность прервалась на сроке 4–5 нед. В настоящее время прогрессируют 8 (89%) беременностей в сроке от 13 до 29 нед.

У пациенток контрольной группы беременность наступила у 5 (5/20, 25%), в 1 (1/5, 20%) случае путем ВРТ. В настоящее время прогрессируют 4 беременности (4/5, 80%) в сроке от 10 до 31 нед. У 1 пациентки беременность была прервана в сроке 12 нед. в связи с пороками развития плода. Еще 3 (3/15, 20%) пациентки в настоящее время включены в протокол ВРТ.

При сравнении между группами репродуктивные показатели значимо лучше у пациенток, получавших комбиниро-

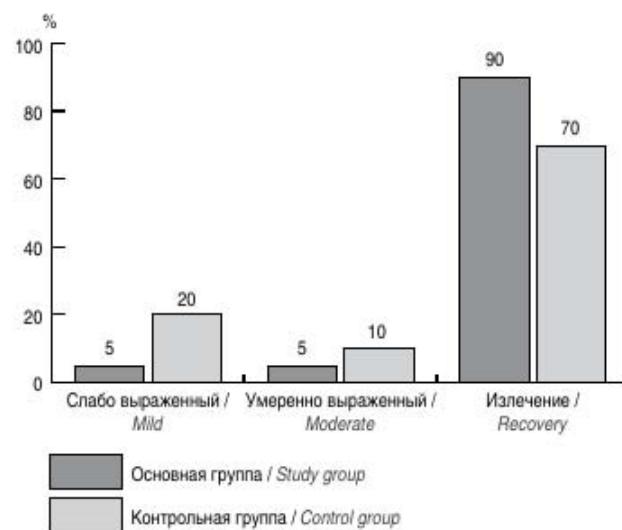


Рис. 3. Степень выраженности хронического эндометрита у пациенток сформированных групп после лечения.

Fig. 3. Chronic endometritis severity in patients after treatment.

ванное лечение ХЭ с применением антибиотиков и иммуномодулятора ( $p \leq 0,05$ ).

Реактивность является врожденной особенностью организма, благодаря которой формируется своевременная и адекватная реакция на любые воздействия извне и изнутри, способствуя полной элиминации повреждающего фактора и восстановлению ткани. При чрезмерной или недостаточной реактивности формируются патологические процессы опухолевой трансформации, некроза или хронического воспаления.

ХЭ представляет собой классический пример гиперergicкого состояния иммунной системы, при котором даже после элиминации повреждающего фактора не происходит восстановления ткани.

Поскольку в основе защиты организма от агрессивных факторов внешней среды лежит врожденный иммунитет, именно нестабильность его звеньев рассматривается в качестве основного момента в патогенезе развития хронического воспаления.

ХЭ подразумевает продолжающийся, непрерывный патологический воспалительный процесс эндометрия, причина которого лежит в изменении количества воспалительных клеток, присутствующих в ткани. Идея дисбаланса в составе иммунокомпетентных клеток как причины нарушения функции эндометрия рассматривается уже несколько десятилетий и диктует поиск терапевтических возможностей ее коррекции. Широкое распространение эмпирических методов лечения, направленных на улучшение восприимчивости эндометрия, свидетельствует о проблемах, с которыми сталкиваются клиницисты, стремясь помочь пациенткам с ХЭ. Диапазон эмпирических методик достаточно широк и в большинстве случаев основан на применении различных комбинаций антибактериальных препаратов с гормональными средствами, иммуномодуляторами (экзогенной цитокинотерапией) и физиотерапией.

Нулевая гипотеза, сформулированная на этапе планирования работы, заключалась в том, что ХЭ развивается у пациенток с изначальной несостоительностью мукозального иммунитета и проведение его коррекции может повысить эффективность антибактериальной терапии.

### **Заключение**

Проведенное лечение с использованием комбинированной антибактериальной и экзогенной цитокинотерапии (Суперлимф 25 Ед) привело к значительным изменениям. Полное гистологическое излечение было достигнуто у 90% пациенток основной группы. У оставшихся 2 (10%) пациенток сохранились признаки слабовыраженного воспаления. Из 20 пациенток основной группы беременность наступила у 9 (45%).

В контрольной группе эффективность монотерапии антибактериальными средствами составила 70%, у 20% (4/20) сохранялись признаки слабовыраженного воспаления и у 10% (2/20) – умеренно выраженного ХЭ. У пациенток контрольной группы беременность наступила у 5 (5/20, 25%). Суммарная эффективность терапии была значимо выше в основной группе ( $p \leq 0,05$ ), у пациенток основной группы беременность наступила у 9 (45%). Наши результаты согласуются с работами других авторов [16–18], показавшими эффективность комплексного применения различных иммуномодуляторов (в частности, экзогенной цитокинотерапии) и физиотерапевтических методов для элиминации бактерий и вирусов при ХЭ. Очевидно, что препараты, не обладающие бактерицидным и бактериостатическим действием, способствуют повышению эффективности терапии за счет активации собственных механизмов защиты организма.

### **Информация о финансировании**

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### **Financial support**

*No financial support has been provided for this work.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### **Conflict of interests**

*The authors declare that there is no conflict of interest.*

### **Информированное согласие**

*При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.*

### **Informed consent**

*In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.*

### **Литература**

1. Кузнецова ИВ, Землина НС, Мусина РА, Мусина КС, Бекчанова ЕС, Джибладзе ТА, и др. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с целью восстановления эндометрия у пациенток со сниженной fertильностью. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(6):34-40. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-34-40
2. Сухих ГТ, Шуршалина АВ. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-медиа, 2013.
3. Cincinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. Fertil Steril. 2019 Jul;112(1):162-173.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.004
4. Доброхотова ЮЭ, Боровкова ЕИ, Нуруманова ОР. Хронический эндометрит: возможности терапии и профилактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(4):115-122. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-115-122
5. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. Fertil Steril. 2014 Apr; 101(4):1026-30. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031
6. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2015 Oct; 104(4):927-931. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044
7. Johnston-MacAnally EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2010 Feb;93(2):437-41. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
8. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2014 Oct;72(4):386-91. DOI: 10.1111/ajri.12277
9. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. Pediatr Res. 2005 May;57(5 Pt 2):1R-7R. DOI: 10.1203/01.PDR.0000159567. 85157.B7
10. Замыслова ВП, Боровкова ЛВ, Мотовилова ТМ. Новое в диагностике и лечении хронического эндометрита, ассоциированного с бактериально-вирусными агентами. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(1):42-45. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-42-45
11. Зароченцева НВ, Аршакян АК, Меньшикова НС, Титченко ЮП. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;5:21-27.
12. Плужникова ТА, Михнина ЕА, Казанцева ВА, Беженарь ВФ. Невынашивание беременности у больных хроническим эндометритом с недостаточностью лuteиновой фазы. Принципы терапии и профилактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):55-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-55-63
13. Доброхотова ЮЭ, Боровкова ЕИ, Нуруманова ОР, Боровков ИМ, Аллахвердиева АР кызы, Шишкина АД. Коррекция нарушений ангиогенеза при хроническом эндометрите: пилотное исследование. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(5):5-12. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-5-12
14. Доброхотова ЮЭ, Ганковская ЛВ, Боровкова ЕИ, Нуруманова ОР. Экзогенная цитокинотерапия в лечении пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2021;2:119-126. DOI: 10.18565/aig.2021.2.119-126
15. Толибова ГХ, Траль ТГ, Клещев МА, Кветной ИМ, Айламазян ЭК. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуноhistохимического исследования. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 64(4):69-77.
16. Илизарова НА, Даэмуков РА, Сабирова ВЛ, Файзулина ДИ, Сафиуллина СИ. Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами ЭКО. Медицинский альманах. 2017;6(51):72-74.

17. Кобайдзе ЕГ. Кластерный анализ клинических данных больных хроническим эндометритом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):79-88. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-79-88
18. Дикк ГБ, Суханов АА, Кукарская ИИ, Островенский ВВ. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(6):82-91. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-82-91
- References**
- Kuznetsova IV, Zemlina NS, Musina RA, Musina KS, Bekchanova ES, Dzhibladze TA, et al. The use of autologous mesenchymal stem cells for endometrial repair in patients with lower fertility. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(6):34-40. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-34-40 (In Russian).
  - Sukhikh GT, Shurshalina AV. Khronecheskii endometrit: rukovodstvo. M.: GEOTAR-media Publ. 2013. (In Russian).
  - Cincinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019 Jul;112(1):162-173.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.004
  - Dobrokhotova YuE, Borovkova El, Nugumanova OR. Chronic endometritis: prevention and treatment options. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(4):115-122. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-115-122 (In Russian).
  - McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014 Apr; 101(4):1026-30. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031
  - McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015 Oct; 104(4):927-931. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044
  - Johnston-MacAnenny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(2):437-41. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
  - Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Oct;72(4):386-91. DOI: 10.1111/ajri.12277
  - Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res.* 2005 May;57(5 Pt 2):1R-7R. DOI: 10.1203/01.PDR.0000159567.85157.B7
  - Zamyslova VP, Borovkova LV, Motovilova TM. New approaches to diagnosing and treatment of chronic endometritis associated with bacterial and viral infectious agents. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(1):42-45. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-42-45 (In Russian).
  - Zarochentseva NV, Arshakian AK, Men'shikova NS, Titchenko IuP. Chronic endometritis: etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist.* 2013;5:21-27. (In Russian).
  - Pluzhnikova TA, Mikhnina EA, Kazantsev VA, Bezenar VF. Miscarriage in patients with chronic endometritis and luteal phase deficiency. Principles of treatment and prevention. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):55-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-55-63 (In Russian).
  - Dobrokhotova YuE, Borovkova El, Nugumanova OR, Borovkov IM, Allakhverdieva AR, Shishkina AD. Correction of angiogenesis disorders in patients with chronic endometritis: a pilot study. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(5):5-12. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-5-12 (In Russian).
  - Dobrokhotova YuE, Gankovskaya LV, Borovkova El, Nugumanova OR. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;2:119-126. DOI: 10.18565/aig.2021.2.119-126 (In Russian).
  - Tolibova GH, Trai' TG, Kleshchov MA, Kvetnoy IM, Aylamazyan EK. Endometrial dysfunction: an algorithm for histological and immunohistochemical studies. *Journal of obstetrics and women diseases.* 2015;64(4):69-77. (In Russian).
  - Iizarova NA, Dzamukov RA, Sabirova VL, Faizullina DI, Safiullina SI. Kompleksnoe issledovanie i lechenie patologii endometriya u patientok s povtornyimi neudachami EKO. *Medical Almanac.* 2017;6(51):72-74. (In Russian).
  - Kobaide EG. Cluster analysis of clinical data on patients with chronic endometritis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):79-88. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-79-88 (In Russian).
  - Dikke GB, Sukhanov AA, Kukarskaya II, Ostromensky VV. Cytokine profile in patients with chronic endometritis and reproductive disorders. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(6):82-91. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-82-91 (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Боровкова Екатерина Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
ORCID: 0000-0001-7140-262X

Зайдиева Зуля Семёновна, кандидат медицинских наук, заведующая консультативно-диагностическим отделением, родильный дом при Городской клинической больнице №40

Романовская Валентина Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
ORCID: 0000-0003-0413-5431

Нугуманова Ольга Рашидовна, заведующая дневным стационаром родильного дома при Городской клинической больнице №40  
ORCID: 0000-0002-6620-7621

#### Information about co-authors:

Ekaterina I. Borovkova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University  
ORCID: 0000-0001-7140-262X

Zulya S. Zaydieva, MD, PhD, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Maternity Hospital, City Clinical Hospital No 40

Valentina V. Romanovskaya, MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University  
ORCID: 0000-0003-0413-5431

Olga R. Nugumanova, head of the Day Hospital of the Maternity Clinic, City Clinical Hospital No 40  
ORCID: 0000-0002-6620-7621