

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-48-55

УДК 618.14-002:591.133.2:616-085

## СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Айгуль С. КАЗЫБАЕВА<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7121-6808><sup>1</sup>Клиника репродукции и антистарения (KRAS), г. Алматы, Республика Казахстан,<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

Хронический эндометрит – это клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению его циклической трансформации и рецептивности. Хронический эндометрит является одной из главных причин репродуктивных неудач, в том числе и при ЭКО. Длительная и часто малосимптомная персистенция возбудителя или их сочетания приводит к изменениям в структуре тканей и клеток эндометрия, замыкая каскад патологических реакций.

**Цель исследования.** Изучение переносимости и эффективности комплексной противовоспалительной терапии на фоне системной энзимотерапии (СЭТ) в сравнении со стандартной терапией у пациенток репродуктивного возраста с хроническим эндометритом.

**Материал и методы.** На основании комплексного обследования у 42 пациенток репродуктивного возраста был верифицирован диагноз: хронический эндометрит. Лечение было проведено в двух репрезентативных группах: 22 женщины получили традиционную антибактериальную терапию в комплексе с препаратом СЭТ Вобэнзим плюс (Флогэнзим), и 20 женщин пролечены традиционно согласно рекомендациям клинического протокола.

**Результаты и обсуждение.** Бесплодие, самопроизвольные выкидыши, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе у женщин в обеих группах свидетельствовали о наличии хронического воспалительного процесса, не получившего своевременной диагностики и терапии. Основным клиническим симптомом ХЭ являлись болевой синдром, серозные и гнойные выделения из половых путей у большинства наблюдаемых, межменструальные и/или постменструальные мажущие кровянистые выделения. Были диагностированы смешанная патогенная микрофлора и хламидийная инфекция у более чем половины обследованных. Контрольное исследование с помощью ПЦР и ИФА-методов спустя 2, 4 - 12 недель после завершения антибактериальной терапии выявило большую элиминацию возбудителя в группе, получавшей Вобэнзим плюс. В 1 группе у пациенток с бесплодием и невынашиванием, в течение 6 месяцев наблюдения в 45,4% наступила беременность, тогда как во второй группе только у 20%, что свидетельствует о значительном вкладе хронических воспалительных процессов органов малого таза в нарушение генеративной функции женщин репродуктивного возраста.

**Вывод.** Включение в комплексную терапию хронического эндометрита препарата СЭТ в виде Вобэнзима плюс (Флогэнзим) приводит к более быстрому клиническому эффекту и сокращает сроки восстановления репродуктивной функции пациенток.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, системная энзимотерапия, бесплодие.

**Для цитирования:** Казыбаева А.С. Системная энзимотерапия в лечении хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции // Медицина (Алматы). - 2019. - №10-11 (208-209). - С. 48-55. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-48-55

### Т Ъ Ж Ы Р Ы М

#### РЕПРОДУКТИВТІ ҚЫЗМЕТІ БҰЗЫЛҒАН ПАЦИЕНТТЕРДЕ СОЗЫЛМАЛЫ ЭНДОМЕТРИТТІ ЕМДЕУДЕГІ ЖҮЙЕЛІ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ

Айгуль С. КАЗЫБАЕВА<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7121-6808><sup>1</sup>Репродукция және антиқартаю клиникасы (KRAS), Алматы қ., Қазақстан Республикасы,<sup>2</sup>"С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті" ҰАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Созылмалы эндометрит-бұл эндометрияның морфофункционалды өзгерістерімен сипатталатын клиникалық-морфологиялық синдром. Созылмалы эндометрит репродуктивті сәтсіздіктің, соның ішінде ДТҰ кезіндегі басты себептерінің бірі болып табылады. Қоздырғыштың ұзақ және жиі асимптомды персистенциясы немесе олардың үйлесімі патологиялық реакциялардың каскады тұйықтай отырып, тіндер мен эндометрия жасушаларының құрылымындағы өзгерістерге алып келеді.

**Зерттеудің мақсаты** созылмалы эндометриті бар репродуктивті жастағы емделушілердің стандартты терапиямен салыстырғанда жүйелі энзимотерапия (СЭТ) аясында кешенді қабынуға қарсы терапияны көтере алуын және оның тиімділігін зерттеу болып табылады.

**Контакты:** Казыбаева Айгуль Сметовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, директор Клиники репродукции и антистарения г. Алматы, e-mail: kras.kz@bk.ru

**Contacts:** Aigul S Kazybaeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Asfendiyarov KazNMU, Director of the Clinic for Reproduction and Anti-Aging, Almaty, e-mail kras.kz@bk.ru

Поступила 16.10.2019

**Рецензент:** Алимбаева Г.Н., кандидат медицинских наук, доцент курса акушерства и гинекологии кафедры послевузовского непрерывного образования НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы.

**Материал және әдістері.** Кешенді тексеру негізінде репродуктивті жастағы 42 пациентте созылмалы эндометрит диагнозы верифицияланды. Емдеу екі репрезентативті топта жүргізілді: 22 әйел СЭТ Вобэнзим плюс (Флогэнзим) препаратын қосқанда кешенді дәстүрлі антибактериалды ем алды және 20 әйел дәстүрлі түрде клиникалық хаттаманың ұсынымдарына сәйкес емделді.

**Нәтижелері және талқылауы.** Бедеулік, өздігінен түсік тастау, кіші жамбас мүшелерінің қабыну аурулары екі топтағы әйелдер анамнезінде де уақытылы диагностика жасалмаған және ем алмаған созылмалы қабыну процесінің бар екендігін көрсетті. ХЭ негізгі клиникалық симптомы ретінде бақылауға алынғандардың басым бөлігінде ауырсыну синдромы, жыныс жолдарынан сероздық және іріңді бөлінулер, етеккіраралық және/немесе етеккірден кейінгі қан кету жәйттері болған. Тексерілгендердің жартысынан астамында аралас патогенді микрофлора және хламидиялық инфекция диагностикаланды. Бактерияға қарсы ем аяқталғаннан соң 2, 4-12 апта өткеннен кейін ПТР және ИФТ әдістерінің көмегімен жүргізілген бақылау зерттеуі Вобэнзим плюс алған топтағы қоздырғыштың үлкен элиминациясын анықтады. Бедеу болған және жүктілікті соңына дейін жеткізе алмаған 1-ші топтағы емделушілер бақыланған 6 ай ішінде 45,4% жүкті болды, ал екінші топта тек 20% ғана, бұл ұрпақты болу жасындағы әйелдердің генеративтік қызметінің бұзылуына кіші жамбас органдарының созылмалы қабыну процестерінің елеулі әсер ететіндігін көрсетіп отыр.

**Қорытынды.** Вобэнзим плюс (Флогэнзим) түріндегі СЭТ препаратының созылмалы эндометритін кешенді терапияға енгізу тез клиникалық әсерге әкеледі және пациенттердің репродуктивті қызметін қалпына келтіру мерзімін қысқартады.

**Негізгі сөздер:** созылмалы эндометрит, жүйелі энзимотерапия, бедеулік.

## SUMMARY

### SYSTEMIC ENZYMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN PATIENTS WITH DECREASE IN FERTILITY

Aigul S KAZYBAYEVA<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7121-6808>

<sup>1</sup>Clinic for Reproduction and Anti-Aging (KRAS), Almaty, Republic of Kazakhstan,

<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Chronic endometritis is a clinical morphological syndrome characterized by a complex of morphological and functional changes in the endometrium, leading to a violation of its cyclic transformation and receptivity. Chronic endometritis is one of the main causes of reproductive failure, including IVF. The prolonged and often oligosymptomatic persistence of the pathogen, or a combination thereof, leads to changes in the structure of endometrial tissues and cells, leading to the pathological reactions.

**The aim of the study** was to study the tolerability and effectiveness of complex anti-inflammatory therapy with systemic enzyme therapy (SET) in comparison with standard therapy in patients of reproductive age with chronic endometritis.

**Material and methods.** Based on a complete physical examination of 42 patients of reproductive age, the diagnosis of chronic endometritis was verified. The treatment was carried out in two representative groups: 22 women received traditional antibacterial therapy in combination with the SET Wobenzym plus (Phlogenzym) drug, and 20 women were treated traditionally according to the recommendations of the clinical protocol.

**Results and discussion.** Infertility, spontaneous miscarriages, and inflammatory diseases of the pelvic organs in the anamnesis of women in both groups indicated the presence of a chronic inflammatory process that did not receive timely diagnosis and therapy. The main clinical symptom of CE was pain, serous and puriform discharge from the genital tract in most of the observed, intermenstrual an/or postmenstrual spotting blood-tinged discharge. Mixed pathogenic microflora and chlamydial infection were diagnosed in more than half of the examined. A control study using PCR and EIA methods after 2, 4-12 weeks after completion of antibiotic therapy revealed a large elimination of the pathogen in the group treated with Wobenzym plus. In group 1, in patients with infertility and miscarriage, pregnancy occurred in 45.4% during 6 months of follow-up, while in the second group only 20%, which indicates a significant contribution of chronic inflammatory processes of the pelvic organs to the violation of the generative function of women of reproductive age.

**Conclusions.** The inclusion of the SET drug in the form of Wobenzym plus (Phlogenzym) in the complex therapy of chronic endometritis leads to a faster clinical effect and shortens the recovery time of the reproductive function of patients.

**Keywords:** chronic endometritis, systemic enzyme therapy, infertility.

**For reference:** Kazybayeva AS. Systemic enzymotherapy in the treatment of chronic endometritis in patients with decrease in fertility. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;10-11(208-209):48-55. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-48-55

**Н**а рубеже нового тысячелетия пришло иное осознание масштабности и многогранности проблем хронических генитальных инфекций [1, 2]. В структуре заболеваний слизистой оболочки тела матки у женщин репродуктивного возраста лидирующее место принадлежит хроническому эндометриту, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным фактором возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [1, 2, 3, 4]. Хронический эндометрит (ХЭ) - это клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению циклической биотрансформации и рецептивности слизистой оболочки матки. Морфофункциональные повреждения эндометрия являются причиной бесплодия, невынашивания беременности, снижают качество жизни пациенток из-за возникающего физического и психологического дискомфорта вследствие формирования хронического болевого синдрома, хронических белей, диспареунии и т.д. [1-5]. Факторами риска развития хронического эндометрита является широкое применение различных внутриматочных манипуляций (диагностические выскабливания эндометрия, искусственные аборты, длительное использование внутриматочных контрацептивов). Вместе с тем, исследователи не исключают первичную хронизацию заболевания эндометрия у пациенток хламидийной и микоплазменной инфекцией, с бактериальным вагинозом, эндоцервицитами вирусного происхождения и рядом других состояний [4, 5, 6].

Особой формой защиты микробов от антибактериальной терапии являются биопленки. Доказано, что преодолеть барьер биопленки и добраться до микробного агента бывает невозможно даже комбинации антимикробных препаратов. По данным различных исследований частота рецидивов ХЭ после антибиотикотерапии составляет от 2 до 50% [2, 4, 5, 6]. Неэффективность терапии может быть обусловлена особенностями патогенеза хронического эндометрита, недостаточным проникновением антибактериальных препаратов, проблемой взаимоотношения между антибиотиками и патогенной микрофлорой, устойчивостью к химиопрепаратам.

Сегодня на помощь клиницистам приходят новые подходы в лечении ВЗОМТ, оцененные в научных лабораториях. Благодаря внедрению в клиническую практику современных антибактериальных препаратов и технологий частные проблемы обрели новые решения и перспективы. Достаточно четко, в рамках доказательной медицины, определилась значимость методов активного лечения и системной антибиотикотерапии. Помимо этого для обеспечения благоприятного клинического исхода течения инфекции требуется еще проведение интенсивной местной, инфузионной и общесоматической терапии, иммунокоррекции, обеспечивающих «сопровождение» базисного лечения [1, 3, 4, 6].

В современных условиях лечение хронического эндометрита должно быть комплексным, этиологически и патогенетически обоснованным, поэтапным и базироваться

на результатах микробиологического, морфологического, эзографического, иммуногистохимического исследований эндометрия. Достоверно установлено, что любой патологический процесс на клеточно-мембранном уровне сопровождается дисфункцией всех энзимных систем рецепторного аппарата, вследствие чего изменяется его чувствительность (ингибция, неадекватная гиперактивность, парадоксальная реакция). Это относится не только к эндогенным физиологическим индукторам (гормоны, ферменты, другие активные субстанции, включая токсические метаболиты), но и к экзогенным ксенобиотикам (вирусные и микробные агенты, первичные и вторичные токсические продукты) [4, 5, 6]. Кроме того, нельзя не учитывать наличие большого количества групп риска с наследственно детерминированными или приобретенными формами энзимопатии. Показано, что одним из ведущих звеньев системной энзимопатии является дефицит ферментов желудочно-кишечного тракта (трипсина, химотрипсина, панкреатина, липазы, амилазы и др.), принимающих участие как в переваривании и всасывании питательных веществ, так и защите организма от негативного воздействия окружающей среды и различных видов ксенобиотиков [7, 8, 9]. Естественно, эти расстройства негативно сказываются на функционировании общей системы гомеостаза организма, отсюда же вытекают свойственные всем патологическим процессам вторичные эндокринные, иммунохимические, иммунологические и метаболические сдвиги, которые сопровождаются вторичными нарушениями продукции ферментов, гормонов, цитокинов, иммуноглобулинов, других биологически активных веществ, нарушением функционирования системы фагоцитоза и другими расстройствами, требующими дополнительной коррекции [8, 9].

В свете фундаментальных исследований не может быть оставлена без внимания СЭТ - препараты растительного и животного происхождения, содержащие биологически активные вещества, лишенные токсических или иных негативных побочных эффектов, не требующих строгого лабораторного мониторинга. Системная энзимотерапия, впервые предложенная М. Вольфом и К. Рансбергом в 1954 году, представляет собой метод терапевтического воздействия с помощью перорально вводимых смесей энзимов растительного происхождения, воздействующих на основные патофизиологические процессы. СЭТ, ввиду универсальности оказываемых ею противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов, нашла широкое применение при различных заболеваниях внутренних органов [7-11]. Установлено, что использование ферментных (энзимных) препаратов давно является стандартным методом терапии во многих областях медицины, особое место занимают в этом перечне перорально применяемые системные комбинации энзимов, все шире внедряемые в медицинскую практику с начала последнего десятилетия XX века [12-16].

С чем связан повышенный интерес к СЭТ как монотерапии, так и в комплексном лечении? Для понимания эффектов СЭТ необходимы глубокие знания биохимических процессов, но в кратком изложении СЭТ показала комплексные фармакологические эффекты, такие как:

- Противовоспалительный эффект, реализуемый через

стабилизацию эндотелия, улучшение микроциркуляции и уменьшение воспалительного отека и, как следствие, анальгезирующий эффект;

- Иммуномодулирующий эффект за счет улучшения функции иммуноцитов – моноцитов/макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов;

- Фибринолитический и тромболитический эффекты по улучшению реологии крови и пластичности клеток крови, что улучшает микроциркуляцию [9, 10, 12, 14, 16]. Научиться эффективно применять имеющиеся возможности системной энзимотерапии для лечения хронических воспалительных процессов органов малого таза в гинекологии и репродуктологии – задача сегодняшнего и завтрашнего дня.

**Цель исследования** - изучить переносимость и эффективность комплексной противовоспалительной терапии на фоне системной энзимотерапии препаратом Вобэнзим плюс в сравнении со стандартной терапией у пациенток репродуктивного возраста с хроническим эндометритом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Среди пациенток МЦ КРАС, обратившихся по поводу бесплодия в 2018 году, по критериям включения в исследование были отобраны 53 пациентки, средний возраст которых составил  $36,4 \pm 2,7$  года. Из 53 пациенток полный курс обследования прошли 42. Методом случайной выборки карты пациенток были разделены на 2 группы: первая - 22 и вторая - 20 пациенток.

### Критерии включения:

- Возраст до 40 лет.
- Отсутствие тяжелой соматической патологии: патологии печени, почек, эндокринной системы, сердечно-сосудистых заболеваний.
- Отсутствие сосудистой патологии: длительное течение сахарного диабета, коллагенозы, васкулиты.
- Отсутствие в анамнезе выраженных аллергических реакций.
- Отсутствие наследственных тромбофилий.
- Отсутствие выраженной гипострогении.
- ИМТ не более  $30 \text{ кг/м}^2$ .
- Информированное согласие на проведение исследований в ключевых точках по протоколу исследования, в том числе инвазивных, по показаниям.

Алгоритм обследования включал: консультацию терапевта, изучение анамнеза, гинекологический осмотр, общеклинические и биохимические анализы крови, кольпоскопическое исследование, бактериоскопическое и бактериологическое исследование соскобов из влагалища и цервикального канала, генно-молекулярная диагностика (ПЦР-тест) отделяемого цервикального канала на хламидии, микоплазму, уреоплазму, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки крови на специфические инфекции, анализ гормонального фона на 5-7 день цикла (пролактин, ФСГ, ЛГ, ТТГ, свободный Т4, эстрадиол, уровень прогестерона определялся в середине второй фазы цикла), трансвагинальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза и органов брюшной полости, а также лечебно-диагностическая гистероскопия в первую

фазу менструального цикла с последующим патоморфологическим исследованием биоптатов.

Все пациентки получали комплексную противовоспалительную терапию: антибактериальные препараты (преимущественно фторхинолового и цефалоспоринового ряда), метронидазол, нестероидные противовоспалительные средства. Терапия должна обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая хламидии, гонококки, трихомонады, грамотрицательные факультативные анаэробы и вирусы [17-20]. Антибиотики широкого спектра действия, с учетом чувствительности, назначались (перорально и/или интравагинально) длительностью не менее 7-14 дней. Десенсибилизирующую и иммуномодулирующую терапию пациентки принимали совместно с антибактериальной терапией. Согласно протоколу исследования, в первой группе назначался Вобэнзим Плюс. Дозировка препарата 3 таблетки три раза в день за 40 минут до еды, запивая 150-200 мл воды; длительность приема Вобэнзима - в течение всего курса приема антибиотиков, далее в течение еще 2 недель для коррекции нарушений иммунитета, дисбиотических изменений. Вторая группа пациенток получала только традиционную антибактериальную терапию в сочетании с десенсибилизирующей и иммуномодулирующей терапией.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики и представляли в виде  $M \pm m$ . Оценку достоверности различий средних величин и относительных показателей проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. За уровень значимости в исследовании принимали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка результатов проводилась комплексно по всем указанным параметрам динамично после окончания лечения, через месяц, через 3 и 6 месяцев.

Бесплодие, как следствие хронического воспалительного процесса органов малого таза, мы наблюдали в 63,3% в первой и 80% во второй группе, воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе отмечали больше двух третьих пациенток обеих групп, наличие 2 и более аборт в анамнезе имело место около 10% (2) пациенток в каждой группе. Самопроизвольные выкидыши в анамнезе у более чем 30% женщин в группах позволяют предположить у них наличие хронического воспалительного процесса, не получившего своевременной диагностики и терапии. Детальное обследование пациенток обеих групп выявило высокий процент заболеваний желудочно-кишечного тракта у 54,5% (12) пациенток в первой и 65% (13) во второй, в том числе хронический холецистит и хронический панкреатит, что предполагает у них наличие приобретенных форм энзимопатии, что также требует соответствующей коррекции и включения системных энзимных препаратов в схему антибактериальной терапии [10, 11, 15, 16].

По возрасту, анамнезу и клиническим проявлениям группы были репрезентативными. Основным клиническим симптомом у обследованных пациенток был болевой синдром более чем в 70% в обеих группах, а именно:

диспареуния и альгодисменорея у каждой второй пациентки обеих групп, что свидетельствует о снижении качества жизни и социальной значимости данной проблемы. Серозные и гнойные выделения из половых путей у большинства наблюдаемых, а также межменструальные и/или постменструальные мажущие кровянистые выделения у 60% (табл. 2).

Клинические проявления заболевания прямо коррелировали с продолжительностью заболевания и числом непродуктивных беременностей.

Данные УЗИ подтверждали патологию эндометрия следующими проявлениями: утолщение эндометрия, атрофию (если процесс длительно текущий), неровный контур

эндометрия, нарушение гемодинамики аркуатного кровотока в эндометрии, неравномерные расширения полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов. Наши данные в полной мере согласуются с данными литературы [17-22].

Принимая во внимание недавние внутриматочные манипуляции у некоторых пациенток, производилась лечебно-диагностическая гистероскопия с последующим патоморфологическим исследованием операционных биоптатов 9 пациенткам первой группы и 7 пациенткам второй группы на 7–11-й день менструального цикла. При гистероскопии выявлено наличие воспалительного процесса: неравномерная толщина эндометрия, полипы, гиперемия

Таблица 1 - Общая характеристика группы

Показатель	I группа (n=22)	II группа (n=20)	p
Возраст	34,2±2,6	36,3±3,1	p>0,05
Бесплодие	63,3% (14)	80% (16)	p<0,05
Первичное	57,1% (8)	56% (9)	p>0,05
Вторичное	42,8% (6)	44% (7)	p<0,05
Оперативные вмешательства на органах малого таза	22,7% (5)	20% (4)	p>0,05
Самопроизвольный выкидыш	36,3% (8)	30% (6)	p>0,05
Аборты с выскабливанием полости матки (2 и более)	9% (2)	10% (2)	p>0,05
Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе	72,7% (16)	75% (15)	p>0,05
Экстрагенитальная патология	81,8% (18)	85% (17)	p>0,05
Патология ЖКТ, в том числе:	54,5% (12)*	65% (13)*	p>0,05
хронический гастрит	27,2% (6)	25% (5)	
хронический холецистит	18,1% (4)	35% (7)	
хронический панкреатит	22,7% (5)	13,3% (3)	
хронический колит	4,5% (1)	5% (1)	
Заболевания мочевыводящей системы, в том числе:	18,1% (4)*	15% (3)*	p>0,05
хронический цистит	13,36% (3)	20% (4)	
хронический пиелонефрит	9% (2)	10% (2)	

Примечание: \*сочетание 2-х и более заболеваний

Таблица 2 - Клинические проявления хронического эндометрита

Клинические признаки	I группа (n=22)	II группа (n=20)	p
Альгодисменорея	50% (11)	60% (12)	p<0,05
Диспареуния	40,9% (9)	55% (11)	p<0,05
Тянущие, ноющие боли внизу живота в покое или при физической нагрузке	63,6% (14)	75% (15)	p<0,05
Серозные и гнойные выделения из половых путей	50% (11)	60% (12)	p<0,05
Предменструальные, межменструальные кровянистые выделения из половых путей	68,1% (15)	70% (14)	p>0,05
Дискомфорт во влагалище	36,3% (8)	35% (7)	p>0,05
Обильные менструации со сгустками	18,1% (4)	30% (6)	p<0,05

слизистой, точечные кровоизлияния в слизистую. Гистологическое исследование биоптата эндометрия подтвердило хронический эндометрит в 68% случаев.

Важным этапом в диагностике и выборе терапии является верификация возбудителя. Спектр генитальной инфекции, выявленной при ПЦР и ИФА, включал в себя в первой группе смешанную патогенную микрофлору *Mycoplasma genitalis* - в 40,9%, *Ureaplasma hominis* в 36,3%, *Chlamydia trachomatis* - в 27,2% случаев в первой группе, во второй группе преобладала уреоплазма - 45,5% и хламидийная инфекция - 35%. Контрольное исследование с помощью ПЦР и ИФА-методов спустя 2, 4-12 недель после завершения антибактериальной терапии выявило большую элиминацию возбудителя в группе, получавшей Вобензим плюс (табл. 3).

До лечения по уровню выявленных инфекций группы были сопоставимы ( $p3 < 0,05$ ). В первой группе получе-

ны достоверные высокоэффективные результаты лечения по всем видам инфекций ( $p1 < 0,05$ ). Во второй группе достоверно эффективной терапия была только в отношении *Ureaplasma urealiticum*, CMV и Herpes simplex ( $p2 < 0,05$ ). Сравнение эффективности лечения в 2-х группах статистически значимо в пользу пациенток первой группы ( $p4 < 0,05$ ).

При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала инфекционные патогены в цервикальном канале в большинстве были представлены штаммами *E.coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus hemoliticus* в обеих группах, почти в половине случаев имелись различные ассоциации микроорганизмов, максимально до четырех в одном посеве. Почти у 1/3 пациенток обеих групп бакпосевы были стерильными, без наличия лактобактерий.

Преобладание во влагилищном биотопе ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и

Таблица 3 - Данные ПЦР-исследования на урогенитальные инфекции до и после лечения у пациенток 2-х групп

Патоген	1 группа			2-я группа			p3 между группами до лечения	p4 между группами после лечения
	до лечения	после лечения	p1	до лечения	после лечения	p2		
<i>Clamidia trachomatis</i>	27,2% (6)	4,5% (1)	$p1 < 0,05$	35% (7)	25% (5)	$p2 > 0,05$	$p3 > 0,05$	$p4 < 0,05$
<i>Mycoplasma genitalis</i>	40,9% (9)	-	$p1 < 0,05$	30% (6)	30% (6)	$p2 > 0,05$	$p3 < 0,05$	$p4 < 0,05$
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	36,3% (8)	9% (2)	$p1 < 0,05$	45,5 (10)	15% (3)	$p2 < 0,05$	$p3 < 0,05$	$p4 < 0,05$
Cytomegalovirus	13,6% (3)	-	$p1 < 0,05$	15% (3)	5% (1)	$p2 > 0,05$	$p3 > 0,05$	$p4 < 0,05$
Herpes simplex	4,5% (1)	-	$p1 < 0,05$	10% (2)	-	$p2 < 0,05$	$p3 < 0,05$	$p4 < 0,05$

Таблица 4 - Результаты бактериологического исследования из цервикального канала до и после терапии у пациенток двух групп

Микроорганизмы	Частота выявления						p3 между группами до лечения	p4 между группами после лечения
	1 группа			2-я группа				
	до лечения	после лечения	p1	до лечения	после лечения	p2		
<i>Staphylococcus</i> spp:	27,2% (6)	-	$p1 < 0,05$	25% (5)	10% (2)	$p2 < 0,05$	$p3 > 0,05$	$p4 < 0,05$
<i>E.coli</i>	36,3% (8)	-	$p1 < 0,05$	35% (7)	5% (1)	$p2 < 0,05$	$p3 < 0,05$	$p4 < 0,05$
<i>Enterococcus faecalis</i>	22,7% (5)	-	$p1 < 0,05$	30% (6)	-	$p2 < 0,05$	$p3 < 0,05$	$p4 > 0,05$
<i>Streptococcus hemoliticus</i>	13,6% (3)	-	$p1 < 0,05$	10% (2)	-	$p2 < 0,05$	$p3 > 0,05$	$p4 > 0,05$
<i>Corynebacterium</i> spp.	4,5% (1)	-	$p1 < 0,05$	10% (2)	5% (1)	$p2 < 0,05$	$p3 < 0,05$	$p4 < 0,05$

вирусов обуславливало малосимптомное течение воспалительного процесса в эндометрии, затрудняло своевременную его диагностику. Сравнение эффективности лечения в 2-х группах по данным бактериологического исследования статистически также значимо отличалось и было выше в пользу пациенток первой группы ( $p < 0,05$ ).

В первой группе, получавшей Вобэнзим плюс, клиническая эффективность лечения составила 100%, тогда как во второй группе адекватный эффект применения антибиотиков без добавления СЭТ не был достигнут в 40% (8) случаев, что потребовало повторного лечения (табл. 4). Следует отметить, что применение антибиотиков всегда или почти всегда сопровождается развитием дисбиоза в кишечнике. Так, во второй группе дисбактериоз развился у 60% (12) пролеченных, тогда как назначение СЭТ в первой группе при равных условиях снизило процент дисбактериоза до 9% (2) случаев.

Пролеченные таким образом больные с хроническим эндометритом отмечали улучшение самочувствия, уменьшение болевых ощущений и исчезновение белей во всех случаях. Нормализация менструальной функции в виде нивелирования проявлений меноррагий и межменструальных выделений произошла у 84,4% женщин из числа имевших подобные нарушения до лечения в первой группе и 70% во второй.

По данным УЗИ по окончании терапевтических мероприятий положительная динамика отмечена в 78% случаев, что проявлялось улучшением структуры эндометрия и показателей гемодинамики в сосудах матки. Остаточные явления воспалительного процесса при контрольном УЗИ визуализировались у 15% (3) женщин второй группы, что потребовало повторных курсов противовоспалительной терапии.

В 1 группе у пациенток с бесплодием и невынашиванием в течение 6 месяцев наблюдения в 45,4% (у 10 из 22) наступила беременность, тогда как во второй группе только у 20% (4). Данные свидетельствуют о значительном вкладе хронических воспалительных процессов органов малого таза в нарушение генеративной функции женщин

репродуктивного возраста, достоверных отличиях сроков восстановления репродуктивной функции у пациенток первой группы, эффективности комплексной терапии в комбинации с СЭТ, с учетом всех звеньев патогенеза ВЗОМТ.

В настоящее время беременные находятся на дорожном наблюдении в Клинике репродукции и антистарения, остальные пациентки проходят предгравидарную подготовку и планируют беременность.

## ВЫВОДЫ

Результаты патогенетической терапии с использованием СЭТ позволяют с высокой эффективностью рекомендовать целесообразность комплексного воздействия антибиотиков и энзимотерапии для лечения больных хроническим эндометритом, ассоциированным с урогенитальной инфекцией. На фоне терапии улучшается общее состояние больных, снижается риск побочных эффектов антибиотикотерапии. С учетом хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта данная терапия позволяет достигать купирования клинических проявлений заболевания в первый месяц после терапии, сокращает сроки лечения и восстановления репродуктивной функции по сравнению со стандартным лечением. Наш опыт и данные обследования пациенток не позволяют согласиться с протоколом в том, что «...не найдено значительного эффекта антибактериальной терапии при хроническом эндометрите».

## Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.*

## Конфликт интересов

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Статья опубликована при поддержке Представительства «MUCOSPharmaCZ».*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. - 64 с.
- 2 Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов // *Consilium medicum*. - 2010. - №6. - С. 21-25
- 3 Унанян А.Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // *Лечащий врач*. - 2012. - №11. - С. 35-40
- 4 Хашукоева А.З., Водяник Н.Д., Хлынова С.А., Цомаева Е.А. Хронический эндометрит - проблема и решения // *Лечащий врач*. - 2012. - №3. - С. 42-45
- 5 Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника, лечение // *Лечащий врач*. - 2013. - № 11. - С. 12-13
- 6 Блесманович А.Е., Алехина А.Г. Хронический эндометрит как причина бесплодия // *Молодой ученый*. - 2016. - №22 (1). - С. 1-3
- 7 Лысыкова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы вос-

## REFERENCES

- 1 Sukhikh GT. *Khronicheskii endometrit: rukovodstvo dlia vrachei* [Chronic endometritis: a guide for physicians]. M.: GEOTAR-Media; 2010. 64 p.
- 2 Smirnova LE. The use of immunomodulating therapy in the complex treatment of chronic inflammatory diseases of the internal genital organs. *Consilium medicum = Consilium medicum*. 2010;6:21-25 (In Russ.)
- 3 Unanyan AL. Chronic endometritis: etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment. The role of antifibrotic therapy. *Lechashchii vrach = Therapist*. 2012;11:35-40 (In Russ.)
- 4 Khashukoeva AZ, Vodyanik ND, Khlynova SA, Tsomaeva EA. Chronic endometritis - a problem and solutions. *Lechashchii vrach = Therapist*. 2012;3: 42-45 (In Russ.)
- 5 Unanyan AL, Kossovich YuM. Chronic endometritis: etiopathogenesis, diagnosis, clinic, treatment. *Lechashchii vrach = Therapist*. 2013;11:12-13 (In Russ.)
- 6 Blesmanovich AE, Alekhina AG. Chronic endometritis as a cause of infertility. *Molodoi uchenyi = Young scientist*. 2016;22.1:1-3 (In Russ.)

палительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т. 3, № 3. - С. 48-53

8 Системная энзимотерапия: Практическое руководство для врачей // под ред. В.А. Насоновой. - СПб.: Интермедика, 2003. - 32 с.

9 Минаев С. В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии // Цитокины и воспаление. - 2004. - № 2 (3). - С. 41-45

10 Рансбергер К. Новый взгляд на механизмы и перспективы системной энзимотерапии. Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы / под ред. В.И. Кулакова, В.А. Насоновой, В.С. Савельева. - СПб.: Интер-Медика, 2004.

11 Зборовский А.Б., Стажаров М.Ю., Мозговая Е.Э. Применение метода системной энзимотерапии в лечении ревматических заболеваний // Научно-практическая ревматология. - 2003. - № 1. - С. 64-66

12 Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы / под ред. В.И. Кулакова, В.А. Насоновой, В.С. Савельева. - СПб.: Интер-Медика, 2004. - 264 с.

13 Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. и др. Рациональные методы диагностики и терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы после преждевременного прерывания беременности // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 1. - С. 35-36

14 Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2012. - № 3. - С. 23-27

15 Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium Medicum. - 2011. - Т.13, № 6. - С. 49-54

16 Манухин И.Б., Колесов А.А., Семенцова Н.А., Чабонян А.Г. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 5. - С. 76-80

17 Петров Ю. А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 11-3. - С. 563-565

18 Gleicher N., Vidali A., Barad D. H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // Fertil. Steril. - 2011 May. - Т. 95, No. 6. - P. 2123. e13-17 doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.143.

19 Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium - an ongoing challenge // Gynecol. Endocrinol. - 2014 Jun. - Т. 30, No 6. - P. 409-414 doi: 10.3109/09513590.2014.906571

20 Evans-Hoeker E.A., Young S.L. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease // Semin. Reprod. Med. - 2014 Sep. - Vol. 32, No 5. - P. 392-401. doi: 10.1055/s-0034-1376358

7 Lysikova M, Wald M, Masinowski Z. The mechanisms of the inflammatory reaction and the effect on them using proteolytic enzymes. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and inflammation*. 2004. - P. 48 (In Russ.)

8 *Sistemnaia enzimoterapiia: Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei* [Systemic enzymotherapy: A Practical Guide for Physicians] Ed. VA. Nasonova. St. Petersburg: Intermedika, 2003. 32 p.

9 Minaev SV. Importance of cytokines in the pathogenesis of acute surgical pathology. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and inflammation*. 2004;2(3): 41-45 (In Russ.)

10 Ransberger K. *Novyi vzgliad na mekhanizmy i perspektivy sistemnoi enzimoterapii. Sistemnaia enzimoterapiia. Opyt i perspektivy* [A new look at the mechanisms and prospects of systemic enzyme therapy. Systemic enzyme therapy. Experience and prospects] Ed. VI Kulakov, VA Nasonova, VS Saveliev. St. Petersburg: Inter-Medica, 2004.

11 Zborovsky AB, Stazharov MYu, Mozgovaya EE. Application of the method of systemic enzyme therapy in the treatment of rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2003;1: 64-66 (In Russ.)

12 *Sistemnaia enzimoterapiia. Opyt i perspektivy* [Systemic enzyme therapy. Experience and prospects] Ed. VI Kulakov, VA Nasonova, VS Saveliev. St. Petersburg: Inter-Medica, 2004. 264 p.

13 Pestrkova TYu, Yurasov IV, Yurasova EA, et al. Rational methods for diagnosing and treatment of chronic forms of inflammatory diseases of the organs of the reproductive system after premature termination of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2011;1:35-36 (In Russ.)

14 Maltseva LI, Smolina GR, Yupatov EYu. Chronic endometritis and pelvic pain *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaia = Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012;3:23-27

15 Tsarkova MA. Application of immunomodulators in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2011;13(6):49-54 (In Russ.)

16 Manukhin IB, Kolesov AA, Sementsova NA, et al. Prevention of habitual miscarriage in patients with an undeveloped pregnancy with chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;5:76-80 (In Russ.)

17 Petrov YuA. Modern aspects of the treatment of chronic endometritis. *Fundamentalnye issledovaniia = Fundamental research*. 2011;11-3:563-565 (In Russ.)

18 Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2123. e13-17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.143.

19 Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium - an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jun;30(6):409-414 doi: 10.3109/09513590.2014.906571

20 Evans-Hoeker EA, Young SL. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease. *Semin Reprod Med*. 2014 Sep;32(5):392-401. doi: 10.1055/s-0034-1376358.