

Е.Ю. Антропова, М.И. Мазитова
**ИММУННАЯ И РЕПАРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

*ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Казань*

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. Хронический рецидивирующий эндометрит (ХРЭ) встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте.

Целью исследования стала оценка клинической эффективности иммуномодулирующего и репарирующего препарата Деринат® в комплексной терапии хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста.

Полученные данные говорят об эффективности терапии с включением иммуномодулирующего и репаративного препарата Деринат (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл), который способствует более длительному положительному эффекту терапии, что свидетельствует о значительном фармакологическом потенциале и доказывает возможность применения препарата в комплексном лечении хронического эндометрита

Ключевые слова: хронический рецидивирующий эндометрит, Деринат®.

Е. Yu. Antropova, M. I. Mazitova
**IMMUNE AND REPARATIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC
RECURRENT ENDOMETRITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

Inflammatory diseases of female genital organs hold one of the leading places in the structure of gynecological pathology. Chronic recurrent endometritis mostly affects women of reproductive age.

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of immunomodulatory and reparative drug Derinat® in the treatment of chronic recurrent endometritis in women of reproductive age.

The obtained data suggest the effectiveness of therapy with immunomodulatory and reparative drug Derinat® (in the form of intramuscular solution 15 mg/ml) which promotes longer positive effect of therapy, indicating a significant pharmacological potential and proves the possibility of its use in the treatment of chronic endometritis.

Key words: chronic recurrent endometritis, Derinat®.

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. Хронический рецидивирующий эндометрит (ХРЭ) встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте. Частота хронического эндометрита по данным разных авторов варьирует в широких пределах – от 0,2 до 66,3%, в среднем составляя 14% [1]. Тенденцию к увеличению частоты ХРЭ многие авторы связывают с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), ростом числа искусственных аборт, широким использованием внутриматочных спиралей (ВМС), изменениями в этиологии воспалительных заболеваний матки и придатков. Частыми причинами данного воспалительного заболевания являются осложненное течение беременности, родов и послеродового периода, а также вторичное бесплодие и привычное невынашивание беременности [4].

В основе патогенеза данного заболевания лежит персистирующее повреждающее воздействие этиологических факторов на ткань эндометрия, приводящее к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [2,3].

Сложность лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродук-

тивной функции заключается в том, что необходимо не только добиться элиминации возбудителя, но и восстановить структурную и функциональную полноценность эндометрия. Для этого традиционно применяются препараты, улучшающие обменные процессы в тканях, комплексы метаболитов и адаптогенов, физиотерапевтические процедуры. Наряду с воздействием на возбудителя и сам воспалительный процесс первостепенное место в программе лечения ХРЭ должны занимать идентификация структурных и/или функциональных нарушений иммунной системы и их коррекция [2].

Исходя из вышеизложенного требования возникает задача подбора терапевтического средства, сочетающего в себе свойства иммуномодулятора с выраженным репаративным эффектом. В данном аспекте представляет интерес отечественный препарат природного происхождения Деринат® 15 мг/мл в форме раствора натриевой соли нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты в 0,9% растворе хлорида натрия производства ЗАО «ФП «Техномедсервис» (Россия), который успешно используется в клинической практике.

Препарат стимулирует регенерацию и репаративные процессы, оказывает модулирующее действие на системный и локальный

иммунитет, уменьшает выраженность воспалительных процессов.

Иммуномодулирующий эффект обусловлен взаимодействием действующего вещества препарата, нуклеотидного мотива CpG с патогенраспознающими рецепторами, Toll-like receptor 9 (TLR 9), для которых он является лигандом. TLR 9 имеют внутриклеточную, точнее эндосомальную локализацию, и экспрессируются, в том числе и моноцитами (макрофагами) [5]. Стимулированные через TLR 9 мотивом CpG макрофаги синтезируют трансформирующий фактор роста α (TGF- α), фактор роста эпидермиса (EGF), фактор роста эндотелиоцитов (VEGF). Клетками-мишенями для этих факторов являются и различные эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки, эндотелий сосудов [6]. Применение CpG-олигонуклеотидов значительно увеличивает синтез фактора роста эндотелиоцитов (VEGF) и образование новых сосудов [7].

Целью нашего исследования стала оценка клинической эффективности иммуномодулятора и репаранта Деринат® (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл) в комплексной терапии хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 49 пациенток в возрасте от 27 до 43 лет с диагнозом хронический эндометрит, которые были разделены на 2 группы.

Первую основную группу (n=24) составили пациентки, получавшие стандартную терапию, включающую применение макролида последнего поколения Вильпрафен® по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, для подавления анаэробной микрофлоры назначались препараты метронидазола, местно применялся Нео-пенотран® – комбинированный антибактериальный препарат (по 1 свече на ночь интравагинально, 10 дней). При наличии

вирусной инфекции в случаях активного или часто рецидивирующего процесса использовалась этиотропная терапия (Ацикловир®). Дополнительно пациентки этой группы получали иммуномодулирующий и репарирующий препарат Деринат® (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл) по общепринятой схеме – по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 48 часов в течение 10 дней, 10 инъекций на курс.

В группе сравнения (n=25) проводилась стандартная терапия без применения дезоксирибонуклеата натрия (Деринат®) и препаратов с репаративной и иммуномодулирующей активностью.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, соматическому статусу, данным анамнеза и клиническим проявлениям заболевания.

Динамическое наблюдение проводилось через 1, 6 месяцев, 1 год. У всех пациенток было взято информированное согласие.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое и гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза, микроскопия отделяемого из влагалища и цервикального канала, морфологическое, микробиологическое исследование биоптата эндометрия, полученного при проведении гистероскопии и прицельной биопсии эндометрия, а также ПЦР-диагностика до и после проводимой терапии.

Критериями эффективности терапии считали отсутствие возбудителей инфекции в эндометрии, нормализацию структуры эндометрия (адекватная дню цикла гистологическая картина и отсутствие воспалительных изменений).

Статистический анализ данных исследования проводился с использованием статистических программ EXCEL и Basic Statistics.

Результаты и обсуждение

В ходе работы была проанализирована структура нарушений репродуктивной функции у обследуемых групп (табл. 1).

Таблица 1

Группа	Бесплодие		Неудачи ЭКО, подсадка эмбриона	Невынашивание беременности
	первичное	вторичное		
Основная (n=24)	9 (37,5%)	7 (29,2%)	2 (8,3%)	18 (75%)
Сравнения (n=25)	8 (32%)	9 (36%)	4 (16%)	17 (68%)

В результате анализа клинической картины у обследованного контингента было установлено, что ведущими симптомом явились боли внизу живота у 94% пациенток (различной интенсивности) в сочетании со слизистыми (66% основной группы и 48% группы сравнения) и слизисто-гнойными белями с неприятным запахом у 34% основной и у 52% пациенток группы сравнения случаев.

Нарушение менструального цикла было у 79% и 68% пациенток соответственно (рис. 1).

При гинекологическом осмотре у всех обследованных пациенток были выявлены гиперемия и отек слизистой влагалища (94%) и шейки матки (96%), увеличение размеров матки (80%), болезненность при пальпации матки отмечалась в 82% случаев, плотная консистенция – в 37%, неоднородная – в 80%

случаев. Все симптомы являются косвенными признаками рецидивирующего хронического эндометрита.



Рис. 1. Ведущие симптомы проявления ХРЭ у пациенток

Важным критерием диагностики является УЗИ с доплерометрией сосудов матки, которая имеет особое значение при динамическом наблюдении с целью эффективности терапевтического воздействия. Оцениваются индекс пульсации (ИП) и индекс резистентности (ИР). Нарушение в сосудах матки преимущественно на уровне базальных и спиральных артерий свидетельствует о значительном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса. Всем пациенткам исследование было проведено до и через 3 месяца после проведенной терапии.

Гистероскопия является «золотым стандартом» в морфологическом исследовании эндометрия. Для верификации диагноза с 7-го по 10-й дни менструального цикла использовались следующие критерии: наличие в эндометрии воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов с включением макрофагов и эозинофилов, расположенных вокруг желез и кровеносных сосудов, наличие в инфильтратах плазматических клеток, очагового фиброзирование стромы эндометрия и склеротических изменений стенок спиральных артерий эндометрия.

Морфологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия до лечения позволило выявить, что у 78% пациенток наблюдались морфологические признаки хронического

эндометрита: уплотнение стромы за счет скопления в ней мелких лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, больших glandулярных лимфоцитов, наличие участков отека эндометрия, васкулитов, сегментоядерных лейкоцитов в просвете эндометриальных желез, а также отставания в развитии маточных желез (рис. 2).

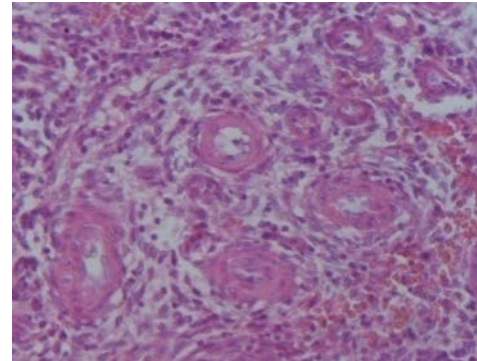


Рис. 2. Пациентка М., 37 лет. Хронический эндометрит. В составе воспалительного инфильтрата представлены лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, плазматические клетки. Окр. гематоксилином и эозином. $\times 200$

При цитологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, были выявлены признаки местной воспалительной реакции в виде увеличения клеток эпителия в вагинальном и цервикальном секрете (67% в основной группе и 72% в группе сравнения), увеличения числа лейкоцитов (91% в основной группе и 96% в группе сравнения) и изменения микрофлоры (смешанная – 46% и 52%, кокковая 41% и 44%, грибковая – 13% и 4%). Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении биоценоза влагалища и цервикального канала при ХРЭ.

У всех пациенток определялись сочетанные инфекции, вызванные от 2 до 4 возбудителями ИППП: *Gardnerella vaginalis* (45%), *Mycoplasma hominis* (31%), *Candida albicans* (14%), *Ureoplasma urealiticum* (22%), *Chlamidia trachomatis* (12%), *Trichomonas vaginalis* (6%). Распределение выявленных инфекций по группам наблюдения представлено на рис. 3.

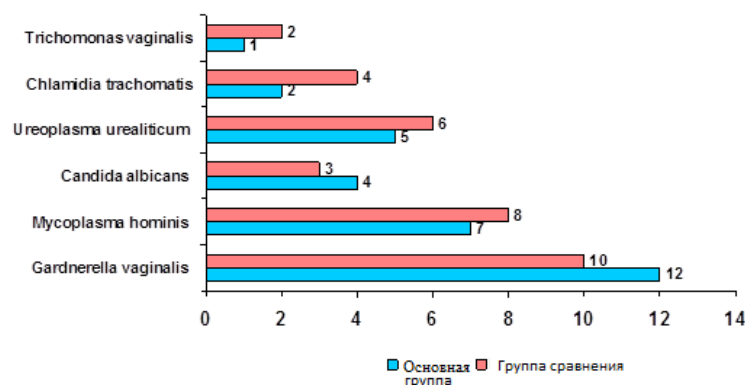


Рис. 3. Выявленные инфекции в группах при ПЦР-диагностике

Оценка эффективности проводимой терапии в группах сравнения включала анализ следующих факторов: динамика клинических симптомов, изменения морфологической характеристики эндометрия. При анализе динамики клинических проявлений на фоне комплексной терапии, включающей иммуномодулирующий и репаративный препарат Деринат (раствор 15 мг/мл) было установлено, что положительная динамика наступает в более короткие сроки. В основной группе на фоне терапии препаратом Деринат® (раствор 15 мг/мл) выявлено достоверное снижение интенсивности кровянистых выделений во время менструации, купирование болевого синдрома в 75% ($p < 0,05$) случаев по сравнению с группой пациенток, получающих общепринятую схему лечения (60%).

При ультразвуковом исследовании были выявлены: уменьшение размеров матки до нормальных величин, увеличение эндометрия в фазе секреции до нормальных показателей, снижение эхогенности и повышение однородности его структуры в обеих группах.

Анализ динамики доплерометрических показателей кровотока в сосудах матки выявил достоверное улучшение кровоснабжения миометрия и эндометрия в группе комбинированной терапии с препаратом Деринат®, проявлявшееся в снижении показателей ИР и улучшении визуализации базальных и спиральных артерий (табл. 2, рис. 4). Значение ИР в правой и левой маточных артериях было равноценным.

Таблица 2

Группа		Маточные артерии	Спиральные артерии
		ИР	ИР
Основная (n=24)	До лечения	1,09±0,4	0,69±0,01
	Через 6 месяцев	0,79±0,01 ($p < 0,05$)	0,58±0,06 ($p < 0,01$)
Сравнения (n=25)	До лечения	1,07±0,09	0,7±0,03
	Через 6 месяцев	0,89±0,05	0,68±0,02

p – индекс достоверности по сравнению с группой сравнения.

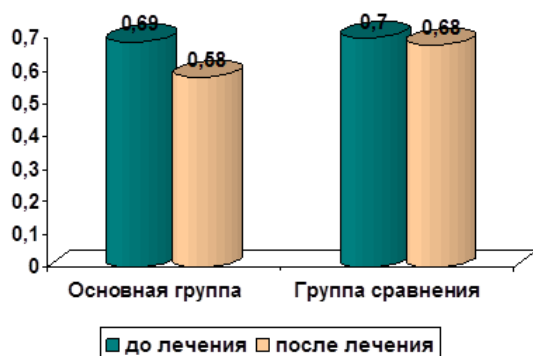


Рис. 4. Динамика индекса резистентности в спиральных артериях

При гистероскопическом исследовании нами была выявлена следующая положительная динамика. В основной группе пациенток, получавших лечение препаратом Деринат, при визуализации слизистой диагностировались: нормальная слизистая, отсутствие гиперемии с протоками желез белого цвета и очаговой гипертрофии слизистой. При стандартной схеме лечения нами также отмечалась положительная динамика, однако в 4 (16%) случаях была выраженная гиперемия.

Контрольное обследование пациенток, проводимое в лютеиновую фазу, следующего менструального цикла после лечения, позволило выявить, что в отсутствие инфекционных агентов в эндометрии очаговая лимфо- и лейкоцитарная инфильтрации с вовлечением желез сохранялись у 4 (16%) женщин группы сравнения; отставание секреторных преобразований эндометрия на 2-4-й день наблюда-

лось у одной (4%) пациентки основной группы и у 8 (32%) женщин группы сравнения.

При морфологическом исследовании эндометрия нами у 92% пациенток основной группы и у 80% женщин группы сравнения было отмечено полное восстановление нормальной структуры эндометрия в виде исчезновения воспалительных инфильтратов в функциональном слое; в строме присутствовала рассеянная инфильтрация лимфоцитами с присутствием единичных макрофагов.

Также на фоне стандартной терапии у большинства пациенток группы сравнения (56% случаев в сравнении с 37,5% в основной группе) был выявлен рост грибковой микрофлоры, что свидетельствует о снижении иммунной реакции организма на фоне проводимой антибактериальной терапии без иммунокоррекции. У всех пациенток отмечалось сокращение частоты встречаемости условно-патогенной микрофлоры в полости матки, однако в группе сравнения через 6 месяцев у 9 пациенток условно-патогенная микрофлора была выявлена вновь. Проведенное исследование свидетельствует о том, что применение иммуномодулирующего препарата Деринат® (раствор 15 мг/мл) в комплексе со стандартной терапией повлияло на эффективность и элиминацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

Заключение

Таким образом, полученные данные говорят об эффективности терапии с включением иммуномодулирующего и репаративного

препарата Деринат (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл), который способствует более длительному положительному эффекту терапии, что свидетельствует о значительном фармакологическом потенциале и доказывает возможность применения препарата в комплексном лечении хронического эндометрита. Таким образом, высокая клиническая эффективность препарата Деринат,

обладающего репарирующим и иммуномодулирующим действиями, направленными на восстановление основных звеньев иммунитета и нормализацию репаративных процессов, подтвержденная в значительном числе исследований, позволяет рекомендовать его для широкого применения в комплексной терапии хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста.

Сведения об авторах статьи:

Антропова Елена Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. Адрес: 420011, г. Казань, ул. Муштари, 11. E-mail: antropoval@mail.ru

Мазитова Мадина Ирековна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. Адрес: 420011, г. Казань, ул. Муштари, 11. Тел./факс: (843)555-73-03

ЛИТЕРАТУРА

1. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит и тазовая боль / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина, Е.Ю. Юпатов// Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 6. – С.26-30.
2. Рудакова, Е.Б. Хронический эндометрит: от современного диагностического подхода к оптимизации лечения / Е.Б. Рудакова, С.И. Мозговой // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С.29-33.
3. Сидорова, И.С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита: клиническая лекция / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Л. Унанян// Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – № 3. – С. 21-24.
4. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
5. Филатов, О.Ю. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот / О.Ю. Филатов, О.В. Кашаева, Д.Ю. Бугримов, А.А. Климович// Российский иммунологический журнал. – 2013. – № 7. – С.385-390.
6. Klimovich. The probable mechanism of reparative effect of eukaryotic DNA oligonucleotides as agonists Toll-like receptors 9 on the model of drug Derinat® // URL: <http://www.researchgate.net/publication/278405737>.
7. Accelerated wound healing mediated by activation of Toll-like receptor 9 / T. Sato [et al.] // Wound Repair Regen. – 2010. – Vol. 18. – № 6. – P. 586-593.