

Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки

И.В.Кузнецова[✉], Н.С.Землина, Т.Н.Рашидов

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Хронический эндометрит – одна из актуальных проблем современной гинекологии. Трудности верификации, отсутствие единства в понимании природы воспалительного поражения эндометрия, малосимптомная картина при множественных негативных исходах для репродукции – все это определяет интерес к патогенезу, диагностике и лечению хронического эндометрита. Лечение эндометрита, как формы воспалительного заболевания органов малого таза, лежит в плоскости применения антибиотикотерапии. Однако формирование хронического воспаления связано не столько с вирулентностью микроорганизма, сколько с особенностями иммунной реакции макроорганизма и локальным иммунитетом эндометрия. Это обосновывает использование в комплексной терапии иммуномодулирующих средств и препаратов, обладающих протеолитическим действием, направленным на предотвращение фиброза и склероза тканей. Одним из таких лекарственных средств является бовгиалуронидаза азоксимер (препарат Лонгидазе®).

Ключевые слова: хронический эндометрит, воспалительные заболевания органов малого таза, внутриматочные сращения, воспаление, фиброз, антибиотикотерапия, иммуномодуляция, бовгиалуронидаза азоксимер.

[✉]ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки. Гинекология. 2016; 18 (2): 44–50.

Chronic endometritis as a result of infectious inflammatory diseases of the uterus

I.V.Kuznetsova[✉], N.S.Zemlina, T.N.Rashidov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Chronic endometritis is one of the most urgent problems of modern gynecology. The difficulties of verification, the lack of unity in the understanding of the nature of the inflammatory lesions of the endometrium, a symptomatically uneven picture with multiple negative outcomes for reproduction - all this determines the interest in the pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis. The treatment of endometritis, as a form of inflammatory diseases of the pelvic organs, lies in the use of antibiotic therapy. However, the formation of chronic inflammation is associated not so much with the virulence of the organism, but with the features of the immune response of host and the local immunity of the endometrium. This justifies the use in the treatment of immunomodulatory drugs and drugs with proteolytic action, aimed at preventing fibrosis and sclerosis of tissues. One of these drugs is bovyhialuronidase azoximer (Longidaze®).

Key words: chronic endometritis, inflammatory diseases of the pelvic organs, intrauterine adhesions, inflammation, fibrosis, antibiotic therapy, immunomodulation, bovyhialuronidase azoximer.

[✉]ms.smith.ivk@gmail.com

For citation: Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N. Chronic endometritis as a result of infectious inflammatory diseases of the uterus. Gynecology. 2016; 18 (№): 44–50.

Хронический эндометрит (ХЭ), несмотря на кажущуюся простоту дефиниции, остается заболеванием, вызывающим большое число споров и разногласий. Субклиническое воспаление эндометрия в клинической практике значимо не само по себе, а в связи с нарушением фертильности: среди женщин с гистологически подтвержденным диагнозом бесплодие встречается в 60%, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – в 40–50% наблюдений [1]. В то же время ХЭ не детерминирует репродуктивных нарушений и может стать случайной находкой при обследовании по какому-либо поводу женщины с нормальной фертильностью.

Современное определение ХЭ представляет его как клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [2]. Но если ведущая роль инфекционного фактора в развитии эндометрита не подвергается сомнению, то вопрос о значении персистенции инфекта в слизистой оболочке в патогенезе ее хронического воспаления остается открытым. Патофизиология воспаления допускает его сохранение при элиминации первичного возбудителя на фоне нарушений баланса провоспалительных и противовоспалительных компонентов, мешающего нормальному завершению воспалительной реакции. Именно эта воспалительная и иммунная аномалия (ХЭ) становится причиной нарушений функций эндометрия и приводит к негативным клиническим исходам в виде бесплодия и/или невынашивания беременности.

Таким образом, понятие эндометрита, обозначающее одну из форм воспалительных заболеваний органов ма-

лого таза (ВЗОМТ) инфекционного происхождения, и понятие ХЭ, относящееся скорее к дисфункции эндометрия, чем к его повреждению, следует разделять. Воспалительная дисфункция эндометрия способна существовать вне персистирующего повреждения, развиваться в ответ на внешнее событие, не связанное с инфекцией, несмотря на то, что переход ее в устойчивое патологическое состояние (ХЭ) чаще ассоциируют с инфекционным повреждением.

Согласно современным представлениям, все микроорганизмы, обнаруживаемые во влагалищно-шеечной экосистеме, за исключением лактобактерий и бифидобактерий, могут инициировать развитие эндометрита [3]. Обязательные урогенитальные патогены *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* являются несомненной причиной эндометрита и других ВЗОМТ, но в развитии острого воспалительного заболевания все чаще принимают участие другие микроорганизмы, такие как *Mycoplasma genitalium*, анаэробы, стрептококки, стафилококки, *Escherichia coli* и *Haemophilus influenzae*. С высокой частотой являются комбинации разных бактерий, и ряд исследователей считают, что моноинфекции, даже такие как *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, теряют свою ведущую роль в патогенезе ВЗОМТ [4]. Этиологическая роль *M. hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в генезе ХЭ также подвергается сомнению, поскольку эти комменсалы выявляются во влагалище у 30–50% сексуально активных здоровых женщин, и некоторые авторы рассматривают их только как маркеры присутствия в эндометрии другой патогенной микрофлоры [5]. Мнение о превалировании в генезе эндометрита микробных ассоциаций, особенно условно-патогенных аэробных и анаэробных бактерий [6], когда вирулентность составляющих биопленку микроорганизмов и их устойчивость к

антибиотикам возрастает, сегодня является наиболее популярным [7]. Наиболее значима полимикробная этиология при ХЭ, ассоциированном с привычным невынашиванием беременности.

С другой стороны, в течение последнего десятилетия развивается взгляд на ХЭ как на состояние, не обязательно связанное с инфекцией. Такая позиция обосновывается ролью воспалительной эндометриальной дисфункции в происхождении замершей беременности независимо от инфекционного поражения. Действительно, можно согласиться с тем, что аномальная воспалительная реакция неизбежно сопровождается потерей беременности, и, с другой стороны, сама запускает каскад расстройств, приводящих к репродуктивным потерям и бесплодию. Следовательно, в отличие от эндометрита как формы ВЗОМТ, в формировании ХЭ акцент смещается с инфекционного фактора на фактор извращенного воспалительного/иммунного (локального или системного) ответа макроорганизма на любое внешнее, а не только инфекционное воздействие.

В то же время инфекции способствуют извращению воспалительной реакции, вызывая серьезные изменения в иммунитете, которые выражаются в увеличении количества Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, преобладании Т1-клеточного звена иммунитета над Т2-звеном, росте уровней иммуноглобулинов (Ig) M, IgA, IgG. Инфекты являются источником постоянного антигенного раздражения, пусковым и поддерживающим механизмом воспалительной реакции на фоне несостоятельности факторов местной противoinфекционной защиты [8]. Некоторым микроорганизмам присуще свойство вмешиваться в функции локального иммунитета. Так, микоплазмы выделяют адгезины, экзо- и эндотоксины, гемолизины, нарушая барьеры местной защиты и способствуя колонизации нижних и верхних отделов мочеполового тракта другими бактериями [9–13]. Разнообразные свойства таксономических групп микроорганизмов важны не только ввиду развития патологического воспаления, но и с позиций нарушений гомеостаза репродуктивных органов. В настоящее время изучение микробиома человека в контексте развития тех или иных болезней, в том числе нарушений репродуктивного здоровья, проходит только лишь этап накопления знаний [14].

И микроорганизмы, и сам эндометрий несут равнозначную нагрузку в патогенезе ХЭ. Произойдет ли пенетрация микробных агентов в слизистую оболочку тела матки, разовьется ли воспалительная реакция, завершится ли она или приобретет аномальный хронический характер, определяет не только вирулентность микроорганизма, но и состояние иммунной системы хозяина, которое, в свою очередь, связано с генетическими детерминантами и совокупностью ранее перенесенных событий [15]. Безусловно, именно от иммунной системы зависит формирование ХЭ – постинфекционного воспалительного синдрома, гистохимически ассоциированного с образованием в макрофагах и нейтрофилах эндометрия особых белковых комплексов (инфламмасом) и сопровождающегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, которые поддерживают воспалительный процесс после элиминации возбудителя. Инфламмасы играют важную роль в системе врожденного иммунитета; они образуются в макрофагах и нейтрофилах и приводят к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами [16]. Доказано, что инфламмасы не всегда разрушаются после элиминации возбудителя и могут поддерживать асептическое воспаление путем стимуляции продукции каспазы и провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкина (ИЛ)-1b и ИЛ-18.

Механизмы врожденной противомикробной резистентности поддерживают эффекторы иммунной системы – Toll-like-рецепторы (TLRs) [17–19]. Микробные агенты, связываясь с TLRs, активируют клетки макрофагально-моноцитарного ряда, продуцирующие провоспалительные цитокины, которые обеспечивают врожденный иммунный ответ, направленный на ликвидацию бактерий и вирусов [19]. Доказана экспрессия TLRs в половых путях [18], и считается, что иммунные реакции против патогенов в эндо-

метрии осуществляются благодаря активации TLRs 2, 3, 4 и 9-го типов. Кроме TLRs, в реакциях врожденного иммунитета участвуют другие эффекторы иммунной системы: дефензины, секреторные ингибиторы протеазы лейкоцитов, зависящие от гормональных колебаний [18]. Активация TLRs и других эффекторов иммунной системы ведет к экспрессии большого количества генов хемокинов и провоспалительных цитокинов, которые участвуют в защите организма от бактериальных и вирусных инфекций, осуществляют связь между иммунной, эндокринной, кровяной системами и регуляцию единой защитной реакции [18]. В условиях персистенции микроорганизма факторы врожденного иммунитета поддерживают воспалительный статус. Вероятно, генетическая предрасположенность к гиперэкспрессии факторов врожденного иммунитета может стать одной из причин сохранения воспалительной реакции после элиминации инфекционного возбудителя.

Таким образом, персистенция микроорганизма и/или особенности локальной иммунной защиты становятся основой развития каскада вторичных повреждений, в результате чего не завершается воспалительная реакция, не происходит регенерации ткани и возникает выраженный клеточный дисбаланс. Среди типичных проявлений этого дисбаланса называют: увеличение содержания клеток-киллеров (CD56+, CD16+); снижение Т-супрессоров (CD8+); изменение соотношения между провоспалительными и регуляторными цитокинами; повышение HLA-DR+; возрастание титров IgM, IgA, IgG. Повышенные уровни ИЛ-1 и ИЛ-6 связывают с экспрессией стероидной сульфатазы, что влияет на биологическую активность эстрогенов в эндометрии и вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани.

Сложность ситуации заключается в том, что для нормальной репродукции воспаление является необходимым компонентом, обеспечивающим пролиферацию эндометрия и имплантацию. Так, маточные натуральные киллеры (NK) клеточной популяции лимфоцитов (CD56bright и CD16dim) в норме обнаруживаются и в эндометрии вне гестации, и в децидуальной ткани. По-видимому, NK-клетки играют существенную роль в наступлении беременности, хотя точные их функции остаются неизвестными [20]. Изменение числа или нарушение функций NK-клеток могут играть роль в ранней потере беременности. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал повышенную плотность CD56bright CD16 – NK-клеток в средней секреторной фазе эндометриального цикла у женщин, страдающих идиопатическим привычным невынашиванием беременности [21, 22]. Следовательно, при ХЭ речь идет не о существовании воспаления как таковом, а о нарушении баланса воспалительных и противовоспалительных факторов в соотношении с фазами менструального цикла и репродуктивными нарушениями, т.е. о дисфункции эндометрия.

Но длительно существующее дисфункциональное состояние неминуемо приводит орган к структурным изменениям. Эндометриальная дисфункция, обусловленная воспалением, сопровождается расстройствами сосудистого гомеостаза и репаративных процессов в матке. Изменение баланса вазоконстрикторных и вазодилаторных простагландинов создает дефицит эндотелинов, ухудшает вазоконстрикцию, увеличивает содержание в эндометрии оксида азота – мощного вазодилатора, антиагреганта, высвобождающегося из эндотелия сосудов, наконец, усиливает ангиогенез, увеличивая плотность сосудов эндометрия. Возникают нарушения микроциркуляции, активизируются экссудация и отложение фибрина в строме эндометрия. На фоне депрессии локальной фибринолитической активности усиление ангиогенеза провоцирует гиперплазию соединительной ткани и образование фиброзных сращений. В итоге создается основа для формирования структурных изменений эндометрия – дистрофических, гиперпластических (чаще очаговых) или склеротических процессов. В реализации последних принимает участие патологическое распределение коллагенов 1, 3 и 4-го типа, отражающее перестройку компонентов экстрацеллюлярного матрикса и их регуляторов при повреждении эндометрия у женщин с ХЭ. Триггером аналогичных стро-

мальных нарушений, в норме определяемым триадой «лимфоцит – макрофаг – фибробласт», является непосредственно очаг воспаленного эндометрия [23].

Клинико-диагностические особенности

Клинические признаки ХЭ отражают процессы, происходящие в эндометрии, хотя симптоматика обычно скудна. Нарушения менструального цикла бывают представлены пред-, пост- и межменструальными кровяными выделениями (чаще кровомазаньем) [24]. Возможны тяжелые менструальные кровотечения, часто в сопровождении дисменореи, однако ряд авторов не находит ассоциации ХЭ с тазовой болью или аномальными маточными кровотечениями [25]. Интенсивность воспаления не связана с возрастом пациенток или длительностью существования симптомов [24], но само наличие ХЭ более вероятно у женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и ВЗОМТ в анамнезе [24].

Диагностика ХЭ не является самоцелью и проводится исключительно в тех ситуациях, когда существуют клинически значимые признаки эндометриальной дисфункции: идиопатическое бесплодие, привычное невынашивание, повторные неудачи ЭКО или симптомы, снижающие качество жизни. Для подтверждения диагноза рекомендуются выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с доплерометрией сосудов матки; гистероскопию и гистологическое исследование эндометрия в поздней пролиферативной фазе менструального цикла; микробиологическое исследование; ряд иммуногистохимических исследований.

К эхографическим признакам ХЭ относят: истончение М-эха и изменение структуры эндометрия; неровность линии смыкания; расширение полости матки за счет жидкостного содержимого, визуализацию пузырьков газа в полости матки; диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия. Эффективность УЗИ в диагностике ХЭ остается предметом дискуссий, варьируя в суждениях исследователей от бесспорной достоверности до сомнительной ценности, побуждающей к дифференцированному применению метода [26, 27].

Измерение толщины эндометрия имеет значение не столько в диагностике ХЭ, сколько в определении прогноза фертильности, особенно в контексте программ вспомогательных репродуктивных технологий. Так, плохой прогноз по наступлению беременности устанавливается при величине переднезаднего размера М-эхо менее 8 мм в период окна имплантации [5, 28, 29]. Структура эндометрия оценивается с той же целью: при толщине эндометрия в секреторную фазу цикла менее 8, но более 7 мм, при его нормальной структуре и в отсутствие доплерометрических признаков ишемии миометрия и эндометрия прогноз наступления беременности определяется как благоприятный [30, 31]. Доплерометрия также направлена не на диагностику ХЭ, а на установление оптимальных условий для зачатия в программах вспомогательных репродуктивных технологий, хотя сами критерии оптимального эндометриального кровотока вызывают множество разногласий [32–35]. Очевидно, противоречивость мнений объясняется отсутствием обстоятельных данных об особенностях сосудистого кровотока матки при ХЭ, но задача определить эти особенности даже не ставится ввиду отсутствия четких диагностических критериев самого ХЭ.

Прямая визуализация признаков ХЭ выполняется во время жидкостной минигистероскопии, она позволяет установить признаки воспаления и структурные нарушения эндометрия, включая характерные микрополипы и внутриматочные сращения. На «золотой стандарт» диагностики ХЭ претендует гистологическое исследование биоптата эндометрия, но незавершенность предстаний о биологической основе и этиопатогенезе ХЭ мешают идентифицировать морфологические критерии заболевания. К тому же не существует единообразного подхода к способам забора биопсийного материала [25], а интерпретация гистологических срезов бывает слишком субъективна [36]. Критериями морфологической диагностики ХЭ являются: воспалительные инфильтраты, состоящие преимуще-

ственно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно; очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты; наличие плазматических клеток; очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия. Но и эти, казалось бы, устойчивые признаки оспариваются. В частности, плазматические клетки обнаруживаются не только при ХЭ, но и при бессимптомном течении инфекций, а также у фертильных здоровых женщин; вместе с тем плазматические клетки выявляются при гормонально опосредованных внутриматочных нарушениях, ассоциированных с изменениями железистой архитектоники на фоне ановуляции, или пристромальном распаде [37, 38]. В дополнение к морфологическому исследованию возможно проведение иммуногистохимической оценки эндометрия [22, 39], но и оно не позволяет убедительно ставить диагноз ХЭ.

Таким образом, единого подхода к диагностике ХЭ не существует, и даже морфологическое исследование имеет ряд ограничений, не позволяющих использовать его как «золотой стандарт» верификации заболевания [40]. И поскольку сам диагноз ХЭ не определяет тактику ведения больных, которая выстраивается в зависимости от характеристик репродуктивных нарушений, клинической картины, наличия инфекционного поражения и других факторов, его установление может проводиться на основе клинических и лабораторных данных без гистологического подтверждения.

Морфология

Различия в морфологической трактовке ХЭ обусловлены наличием вариантов, которые определяются особенностями общей и тканевой реактивности, этиологическим фактором, продолжительностью заболевания, наличием обострений и степенью их выраженности. Длительное течение ХЭ приводит к формированию вторичных морфофункциональных изменений эндометрия, заключающихся в активации склеротических процессов с повреждением экстрацеллюлярного матрикса, нарушением медиаторных межклеточных взаимодействий, изменением ангиоархитектоники ткани и развитием ее ишемии. Расстройства эндометриальных функций сопровождаются нарушением иммунного барьера, что предрасполагает к рецидивам инфекционного поражения с участием условно-патогенной микрофлоры влагаллищно-шеечной экосистемы.

Проблемы

Значение инфекции в персистенции хронического воспаления эндометрия часто оспаривается, и аргументом в этой дискуссии выступают свидетельства стерильности эндометрия у больных с подтвержденным ХЭ. Действительно, несомненная роль инфекционного фактора в этиологии эндометрита отнюдь не означает его присутствия при хроническом воспалительном процессе. Однако предрасположенность таких пациенток к инфекционным рецидивам и малосимптомное течение эндометрита обосновывают точку зрения на проведение антибактериальной терапии при малейших признаках обострения или даже при наличии условно-патогенной микрофлоры во влагаллищном отделе, создающей потенциал этих обострений. При возникновении сомнений в целесообразности назначения антибиотиков клиницисту стоит задаться вопросом, что именно он собирает лечить: антибиотики являются средством терапии инфекционных заболеваний, в числе которых не только ВЗОМТ, но и вагинальные инфекции. С другой стороны, ХЭ, бесплодие, привычное невынашивание беременности в отсутствие клинических и лабораторных признаков инфекции антибиотикотерапии не подлежат [41]. Поэтому, помимо антибиотикотерапии, комплексная программа лечения ХЭ и связанных с ним расстройств предусматривает коррекцию иммунных нарушений и профилактику структурных изменений эндометрия, главным

образом, дистрофических и склеротических процессов [42, 43].

Тактика

При подозрении на инфекционную инвазию или высоким ее риске больным ХЭ следует назначать антибиотики согласно принципам лечения ВЗОМТ. Среди факторов, обуславливающих целесообразность (необходимость) применения антибиотиков у больных ХЭ рассматривают традиционные факторы риска ВЗОМТ: большое число или частая смена половых партнеров, наличие ИППП в анамнезе у пациентки или ее полового партнера, инструментальные вмешательства на матке, способные приводить к нарушению цервикального барьера, прерывание беременности, внутриматочное введение контрацептива, гистеросальпингография, ЭКО [44]. Антимикробная терапия ВЗОМТ всегда является эмпирической, поскольку идентификация микробного агента сложна, микробиологическое исследование зачастую некорректно, а на его выполнение требуется время [8, 45, 46]. Лекарственные средства, применяемые у больных ХЭ, должны иметь широкий спектр действия и быть эффективными против *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, (отрицательный результат рутинного исследования не исключает наличие этих облигатных патогенов в верхних отделах репродуктивного тракта), одновременно назначаются препараты с активностью против анаэробной инфекции. Лечение должно быть начато, как только поставлен предположительный диагноз ВЗОМТ, потому что профилактика долгосрочных последствий зависит от раннего введения антибиотиков. Поскольку изолированный эндометрит протекает без выраженной клинической симптоматики, его лечение обычно проводится амбулаторно с использованием пероральных лекарственных средств. Доказано, что у женщин с ВЗОМТ легкой или умеренной степени пероральные антибиотики имеют эффективность, сходную с таковой у парентеральных препаратов, но длительность курсового лечения должна составлять 2 нед, как в амбулаторных, так в стационарных условиях. Дифференцированный подход к выбору антимикробной терапии допустим при выявлении этиологически значимых инфектов в микробных ассоциациях [47] у больных, не имеющих клинических признаков ВЗОМТ и получающих антибиотикотерапию по другим причинам.

За последние годы в комплексе лечебных мероприятий при ХЭ существенно возрос удельный вес использования методов терапии, повышающих неспецифическую резистентность организма и нормализующих деятельность иммунной системы. Как только вектор течения заболевания меняется с инфекционного поражения на формирование стойкой воспалительной реакции, встает вопрос о смене лечебного направления с антибиотикотерапии в сторону иммуномодуляторов, препаратов, улучшающих трофику эндометрия, физиотерапевтических факторов [48–50]. Но эту смену не надо воспринимать буквально, как последовательность действий, предполагающих окончание одного этапа перед началом другого. Формирование патологической воспалительной реакции необходимо предупреждать в самом начале ее развития, еще во время антибиотикотерапии, что одновременно призвано улучшить результат применения антибактериальных или противовирусных средств.

Уже при инициации антибиотикотерапии встает вопрос об обеспечении ее максимальной доступности. Любой очаг повреждения, в том числе инфекционного, ограничивается в пределах здоровых тканей с помощью отложения фибрина в процессе локальной воспалительной реакции. Механизм развития продуктивной фазы воспаления связан со стимуляцией фибробластов продуктами деструкции соединительной ткани и цитокинами, синтезируемыми макрофагами.

Фиброзирование: пути решения проблемы

Фиброз является универсальным процессом, основу которого составляет накопление протеинов внеклеточного матрикса и уплотнение соединительной ткани с формиро-

ванием рубцовых изменений, возникающее, как правило, в результате хронического воспаления, в то время как склероз представляет собой замену паренхимы органов плотной соединительной тканью, сопровождающееся гибелью функциональных элементов.

Отложение фибрина связано с двумя неблагоприятными последствиями. Во-первых, попытка организма ограничить очаг воспаления, понятная с позиций предотвращения распространения инфекции за его пределы, ухудшает доступ лекарственных средств и снижает их эффективность. Во-вторых, при наличии повторных эпизодов воспаления и его хроническом течении, фиброзирование ведет к гемодинамическим нарушениям и морфологическим изменениям стромы с нарушением функции эндометрия. Поэтому подавление фибринообразования является одной из первоочередных задач терапии ХЭ.

Наиболее распространенным способом воздействия на соединительную ткань с целью предупреждения ее гиперплазии является деполимеризация внеклеточного матрикса ферментами типа гиалуронидазы.

Гиалуронидаза расщепляет основной компонент межклеточного вещества соединительной ткани, гиалуроновую кислоту – мукополисахарид, в состав которого входят ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота, и который является цементирующим веществом соединительной ткани. Под действием гиалуронидазы гиалуроновая кислота распадается до глюкозамина и глюкуровой кислоты с одновременным уменьшением ее вязкости. При этом увеличиваются тканевая и сосудистая проницаемость, облегчается диффузия жидкостей в межклеточном пространстве.

К сожалению, терапевтический эффект ферментных препаратов невысок из-за их нестабильности и быстрого разрушения в биологических средах, пирогенности, токсичности при парентеральном введении и антигенной чужеродности организму. Задача стабилизации фермента и улучшения его фармакологических характеристик была решена путем создания препарата Лонгидаза® – конъюгата гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем, благодаря чему гиалуронидаза приобрела пролонгированную термостабильную форму, устойчивую к денатурации и действию ингибиторов. При этом фармакологический носитель обладает собственной биологической активностью, выступая как иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант с умеренно выраженными противовоспалительными свойствами.

Лонгидаза®: терапевтические возможности и эффективность

Лекарственное средство бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) проявляет противомембранозные свойства, ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует (повышает или снижает, в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и ФНО- α), повышает гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. Как ферментный препарат, Лонгидаза® решает сразу две важные для лечения ХЭ задачи: улучшает проницаемость тканей для антибиотиков и предотвращает избыточное отложение фибрина с исходом в склероз ткани [1, 51]. В совокупности с биологически активным носителем азоксимером бовгиалуронидаза становится полифункциональным лекарственным средством, способным подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза (но не склероза!) ткани [52]. Экспериментальные доклинические испытания Лонгидазы продемонстрировали отсутствие антигенных свойств, алергизирующего, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

Лонгидаза® выпускается в двух лекарственных формах – лиофилизате для приготовления раствора для инъекций, содержащем 3000 МЕ и ректальных/вагинальных суппозиториях – 3000 МЕ, широко применяющихся в амбулаторной практике. Препарат назначается по 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 3 дня курсом 5–10 инъекций, а в форме ректальных или вагинальных суппозиториях – по 1 суппозиторию через 2 дня общим курсом 10 введений. При необходимости назначается поддерживающая терапия.

Клинические исследования эффективности Лонгидазы продемонстрировали ее существенный лечебный потенциал при ХЭ. При сравнении результатов лечения больных ХЭ в период инфекционного обострения с помощью антибактериальной терапии или комплексной терапии, включающей Лонгидазу, микробный пейзаж цервикального канала и полости матки достоверно отличался, характеризуя лучший микробиологический исход у больных, получивших комплексную терапию [53]. В другом сравнительном исследовании применение Лонгидазы в комплексной терапии ХЭ, сопровождающегося образованием внутриматочных сращений, были получены результаты, свидетельствующие о высокой противовоспалительной эффективности лекарственного средства при использовании его после разрушения внутриматочных синехий [54].

Приведенные данные расширяют возможности терапии ХЭ и ассоциированных с ним заболеваний и репродуктивных нарушений. Пристальное внимание к хроническому воспалению не должно оставаться чисто теоретическим интересом. То обстоятельство, что у иммуномодулирующей и ферментной терапии нет убедительной доказательной базы, не оправдывает бездейственного наблюдения за формированием хронического воспаления и его пагубных последствий. Многие вопросы, касающиеся ХЭ, далеки от разрешения, и накопление информации должно происходить не только в области теоретических исследований, но и в практической деятельности клиницистов, конечно, при условии применения зарегистрированных лекарственных средств. Лонгидаза® является лекарственным средством, прошедшим весь необходимый набор доклинических и клинических исследований и получившим регистрацию и Международное непатентованное название (МНН) Всемирной организации здравоохранения. Безопасность и доказанная эффективность Лонгидазы позволяют шире использовать этот препарат при лечении внутриматочной патологии, ассоциированной с воспалением.

Литература/References

- Унанян АЛ, Коссович ЮМ. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач*. 2012; 11: 35–40. / Unanian AL, Kossovich Yu.M. Khronicheskii endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol' antifibrozirovushchei terapii. *Lechasbchii vrach*. 2012; 11: 35–40. [in Russian]
- Шуришалина АВ. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Гинекология*. 2012; 14 (2). / Shurishalina AV. Optimizatsiia taktiki vedeniia patientsok s vospalitel'nymi zabolevaniiami organov malogo taza. *Ginekologiya*. 2012; 14 (2). [in Russian]
- Мотовилова ТМ, Качалина ТС, Аникина ТА. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом. *РМЖ. Мать и дитя*. 2013; 14: 751–6. / Motovilova TM, Kachalina TS, Anikina TA. Alternativnyi podkhod k lecheniiu bolnykh s khronicheskim nespetsificheskim endometritom. *RMZh. Mat' i ditiia*. 2013; 14: 751–6. [in Russian]
- Haggerty CL. Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. *Cur Opin Infect Dis* 2008; 21 (1): 65–9.
- Kumbak B, Erden HF, Tosun S et al. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod Biomed Online* 2009; 18 (1): 79–84.
- Глухова ЕВ, Шаховская ИН. Микробиологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта при эндометрите. *Тольяттинский мед. консилиум*. 2011; 1–2: 38–44. / Glukhova EV, Shakhovskaia IN. Mikrobiologicheskaiia kharakteristika biotopov reproduktivnogo trakta pri endometrite. *Tol'tiainskii med. konsilium*. 2011; 1–2: 38–44. [in Russian]
- Бухарин ОВ, Черкасов СВ, Сгибнев АВ. и др. Характеристика микроэкологических нарушений при эндометрите. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2009; 4: 93–6. / Bukharin OV, Cherkasov SV, Sgibnev AV. i dr. Kharakteristika mikroekologicheskikh narushenii pri endometrite. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009; 4: 93–6. [in Russian]
- Шуришалина АВ. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (6): 36–8. / Shurishalina AV. Khronicheskii endometrit: sovremennye podkbody k terapii. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (6): 36–8. [in Russian]
- Aslim B, Kilic E. Some probiotic properties of vaginal lactobacilli isolated from healthy women. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59 (4): 249–53.
- Dimiltonova SP, Danova ST, Serkedjieva JP et al. Antimicrobial activity and protective properties of vaginal lactobacilli from healthy Bulgarian women. *Anaerobe* 2007; 13 (5–6): 178–84.
- Garg KB, Ganguli I, Das R et al. Spectrum of Lactobacillus species present in healthy vagina of Indian women. *Indian J Med Res* 2009; 129 (6): 652–7.
- Martin R, Suarez JE. Biosynthesis and degradation of H₂O₂ by vaginal lactobacilli. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76 (2): 400–5.
- Tamrakar R, Yamada T, Furuta I et al. Association between Lactobacillus species and bacteriavaginosis – related bacteri, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 128.
- Aagaard K, Petrosino J, Keitel W et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *J FASEB J* 2013; 27 (3): 1012–22.
- Татильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология*. 2014; 1: 104–9. / Tatil'skaia NI, Karpeev SA, Kuznetsova IV. Khronicheskii endometrit – subklinicheskoe vospalitel'noe zabolevanie organov malogo taza. *Ginekologiya*. 2014; 1: 104–9. [in Russian]
- Amsler L, Malouli D, De Filippi V. The inflammasome as a target of modulation by DNA viruses. *Future Virol Author manuscript; available in PMC Jun 18, 2014*.
- Aflatoonian R, Fazeli A. Toll-like receptors in female reproductive tract and their menstrual cycle dependent expression. *J Reprod Immunol* 2008; 77: 7–13.
- Hirata T, Osuga Y, Hamasakia K et al. Expression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle. *J Reprod Immunol* 2007; 74 (1–2): 53–60.
- Horne AW, Stock SJ, King AE. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract. *Reproduction* 2008; 135: 739–49.
- Le Bouteiller P, Tabiasco J. Killers become builders during pregnancy. *Nat Med* 2006; 12: 991–2.
- Quenby S, Farquharson R. Uterine natural killer cells, implantation failure and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 24–8.
- Tuckerman E, Larid SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2007; 8: 2208–13.
- Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2). *Сиб. мед. журн*. 2008; 83 (8): 5–9. / Serebrennikova SN, Seminskii IZh. Rol' tsitokinov v vospalitel'nom protsesse (soobsbchenie 2). *Sib. med. zhurn*. 2008; 83 (8): 5–9. [in Russian]
- Smith M, Hagerty KA, Skipper B et al. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29 (1): 44–50.
- Pitsof M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med* 2009; 54 (6): 373–7.
- Killick SR. Ultrasound and the receptivity of the endometrium. *Reprod Biomed Online* 2007; 15 (1): 63–7.
- Caserta L, Labriola D, Torella M et al. The use of transvaginal ultrasound following voluntary interruption of pregnancy to reduce complications due to incomplete curettage. *Minerva Ginecol* 2008; 60 (1): 7–13.
- Merce LT, Barco MJ, Bau S et al. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008; 89 (1): 111–7.
- Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Int* 2009; 397079.
- Озерская И.А., Агеева М.И., Заева В.В. Комплексное ультразвуковое исследование матки у женщины после неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения. *Ультразвук. функц. диагностика*. 2006; 6: 41–50. / Ozerskaia IA, Ageeva MI, Zaeva VV. Kompleksnoe ultrazvukovoe issledovanie matki u zhenщин после neudachnykh popytok ekstrakorporalnogo oplodotvoreniia. *Ul'trazvuk. funkts. diagnostika*. 2006; 6: 41–50. [in Russian]
- Kasius A, Smit JG, Torrance HL et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (4): 530–41.
- Wang L, Qiao J, Li R et al. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF – ET cycles. *Reprod Bio Endocrinol* 2010; 8: 122.
- Germeyer A, von Wolff M, Jauckus J et al. Changes in cell proliferation, but not in vascularisation are characteristic for human endometrium in different reproductive failures – a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 21 (21): 67.

34. Ng EH, Chan CC, Tang OS et al. Factors affecting endometrial and subendometrial blood flow measured by three – dimensional power Doppler ultrasound during IVF treatment. *Hum Reprod* 2006; 21 (4): 1062–9.
35. Ng EH, Chan CC, Tang OS et al. The role of endometrial blood flow measured by three – dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135 (1): 8–16.
36. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol* 2006; 59 (8): 801–12.
37. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Patol* 2010; 41 (1): 33–7.
38. Gilmore H, Fleischbacker D, Hecht JL. Diagnosis of chronic endometritis in biopsies with stromal breakdown. *Hum Patol* 2007; 38 (4): 581–4.
39. Giordano G. Value of immunohistochemistry in uterine pathology: common and rare diagnostic dilemmas. *Patol Res Pract* 2009; 205 (10): 663–76.
40. Vicetti Miguel RD, Chivukula M, Krisnamurti U et al. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Patol Res Pract* 2011; 207 (11): 680–5.
41. Tóth B, Würfel W, Boblmann MK et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No.015/050, December 2013). *GeburtshilfeFrauenbeikd* 2015; 75 (11): 1117–29.
42. Серов В.Н., Козан Е.А., Силантьева В.С. и др. Комплексное лечение хронического эндометрита: клинко-морфологическое обоснование использования физиотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2006; 3: 46–50. / Serov V.N., Kogan E.A., Silant'eva V.S. i dr. *Kompleksnoe lechenie kbronicheskogo endometrita: kliniko-morfologicheskoe obosnovanie ispol'zovaniia fizioterapii. Akusherstvo i ginekologiya*. 2006; 3: 46–50. [in Russian]
43. Серов В.Н. Физические методы предгестационной подготовки эндометрия: синдромально-патогенетический подход. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2007; 2: 21–6. / Serov V.N. *Fizicheskie metody predgestatstionnoi podgotovki endometriia: sindromal'no-patogeneticheskii podkhod. Vopr. kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizkultury*. 2007; 2: 21–6. [in Russian]
44. Гомберг М.А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза: обзор Европейского руководства Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI). *Гинекология*. 2013; 15 (6): 46–9. / Gomborg M.A. *Vedenie patsientok s vospalitel'nymi zabolovaniiami organov malogo taza: obzor Evropeiskogo rukovodstva Mezhdunarodnogo soiuza po bor'be s infektsiiami, peredavaemymi polovym putem (IUSTI). Ginekology*. 2013; 15 (6): 46–9. [in Russian]
45. Тапильская Н.И. Применение вильпрофена у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности на этапе предгравидарной подготовки. *Трудный пациент*. 2010; 1–2: 27–30. / Tapil'skaia N.I. *Primenenie vil'profena u patsientok s besplodiem i privychnym neynashivaniem beremennosti na etape predgravidarnoi podgotovki. Trudnyi patsient*. 2010; 1–2: 27–30. [in Russian]
46. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2013. / Sukhikh G.T., Shurbalina A.V. *Kbronicheskii endometrit: rukovodstvo*. М.: GEOTAR–Media, 2013. [in Russian]
47. Алимova О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2011. / Alimova O.A. *Kliniko-morfologicheskaiia kharakteristika kbronicheskogo endometrita razlichnoi etologii. Avtooref. dis. ... kand. med. nauk. Cheliabinsk*, 2011. [in Russian]
48. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Влияние препарата иммуновит на состояние клеточного иммунитета при невынашивании беременности инфекционного генеза. *Медицинский альманах*. 2010; 2: 174–6. / Borovkova L.V., Kolobova S.O. *Vliianie preparata immunovit na sostoianie kletocnogo immuniteta pri neynashivanii beremennosti infektsionnogo geneza. Meditsinskii al'manakh*. 2010; 2: 174–6. [in Russian]
49. Дубницкая Л.В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (6): 25–8. / Dubnitskaia L.V. *Kbronicheskii endometrit: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniia. Consilium Medicum*. 2007; 9 (6): 25–8. [in Russian]
50. Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Применение препарата Лонгидаз в комплексной терапии патологических изменений эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2007; 5: 95–8. / Nazarenko T.A., Dubnitskaia L.V. *Primenenie preparata Longidaza v kompleksnoi terapii patologicheskikh izmenenii endometriia. Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 5: 95–8. [in Russian]
51. Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности применения препарата Лонгидаз в комплексной терапии патологических изменений эндометрия. *Рус. мед. журн*. 2008; 9: 24–9. / Nazarenko T.A., Dubnitskaia L.V. *Vozmozhnosti primeneniia preparata Longidaza v kompleksnoi terapii patologicheskikh izmenenii endometriia. Rus. med. zhurn*. 2008; 9: 24–9. [in Russian]
52. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.В. Безопасность и эффективность препарата «Лонгидаз» 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазу. *Иммунология*. 2006; 2: 124–6. / Petrovich E.A., Kolesov A.A., Manukhin I.B. *Bezopasnost' i effektivnost' preparata «Longidaza» 3000 ME pri lechenii bol'nykh, stradaiushchikh spaecnym protsessom v malom tazu. Immunologiya*. 2006; 2: 124–6. [in Russian]
53. Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. и др. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки. *Гинекология*. 2015; 17 (6): 42–5. / Troshina N.A., Dolgushin I.I., Dolgushina V.F. i dr. *Mikrobiologicheskaiia effektivnost' preparata na osnove gialuronidazy u patsientok s kbronicheskim endometritom i miomoi matki. Ginekology*. 2015; 17 (6): 42–5. [in Russian]
54. Царькова М.А., Семенцова Н.А. Новый подход к комплексной терапии патологии эндометрия. *Гинекология*. 2015; 16 (5): 110–3. / Tsar'kova M.A., Sementsova N.A. *Novyi podkhod k kompleksnoi terapii patologii endometriia. Ginekology*. 2015; 16 (5): 110–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Землина Наталья Сергеевна – аспирант НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Рашидов Тимур Наильевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова