

И.М. Ордянец, Е.А. Коган

**Пути преодоления
привычного невынашивания**

Саногенез эндометрия в профилактике рецидива
выкидыша: возможности системной энзимотерапии

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens
— profmedia —

2019

УДК 618
ББК 57.1
О-65

Авторы:

Ордянец Ирина Михайловна, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Москва);
Коган Евгения Алтаровна, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Москва).

О-65 **Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии.** Информационный бюллетень / И.М. Ордянец, Е.А. Коган; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 20 с.

ISBN 978-5-6042694-3-5

Воспалительный процесс при прерывании беременности не исчезает бесследно, а запускает каскад реакций, препятствующих последующей гестации. Возникающий в результате этого хронический эндометрит раз за разом будет провоцировать новую репродуктивную неудачу.

В реабилитационной программе при хроническом эндометрите и эндометриопатии нелишними будут методы, потенцирующие собственные регенераторные реакции. Представленные результаты российского сравнительного рандомизированного исследования вселяют надежду, что грамотное введение системной энзимотерапии в комплекс реабилитационных мероприятий при невынашивании позволит снизить вероятность повторения репродуктивных потерь и повысить шансы на благополучный исход.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов и руководителей женских консультаций, родильных домов и перинатальных центров, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618
ББК 57.1

ISBN 978-5-6042694-3-5

© Ордянец И.М., Коган Е.А., 2019
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2019

Зачастую в результате невынашивания развивается **эндометриопатия*** и/или **воспаление** — ключевые факторы многих патологических состояний, осложняющих беременность. Однако почему они не проходят самопроизвольно после аборта и, несмотря на исходно защитный характер, становятся **пусковым механизмом** для каскада реакций, препятствующих последующей гестации? Автор ответа на этот вопрос, вероятно, был бы достоин присуждения очередной Нобелевской премии. А пока его нет, потери беременности рискуют приобрести рецидивирующий характер, даже если первый эпизод был явным «генетическим сбросом». И хотя первые один-два выкидыша принято расценивать как спорадические, нередко они закладывают базу для привычного невынашивания.

После прерывания беременности шанс на удачную реализацию следующей гестации уменьшается, и он тем ниже, чем больше репродуктивных потерь было в прошлом. Например, после первой потери риск повторного выкидыша не отличается от общепопуляционного, после второй — равен **29%**, а после третьей — **33%**¹. Каждый такой эпизод ещё и серьёзная стрессовая ситуация для самой женщины, снижающая качество её жизни.

Печально, что в ряде ситуаций причиной рецидива невынашивания служат **ошибочные действия врача**: например, порочная практика *abrasio cavi uteri* даже после полного самопроизвольного аборта и при УЗ-подтверждении отсутствия остатков плодного яйца в полости матки распространена до сих пор широко. Такая «перестраховка» избыточна и опасна, поскольку приводит к структурным и функциональным нарушениям в эндометрии^{2,3}.

Льёт воду на ту же мельницу **проабортивная культура россиянок**, многие из которых считают аборт альтернативой любым приемлемым методам контрацепции. Большинство беременных наступает «неожиданно», и женщины, категорически несогласные на сохранение гестации, прерывают её самым варварским и опасным, но доступным способом, снижая свои шансы на материнство в будущем⁴.

Первый, но не последний

После любой преждевременно прервавшейся беременности (замершей, внематочной, самопроизвольного и артифициального аборта) в репродуктивной системе женщины происходят драматичные изменения — гормональные, инфекционно- и иммуновоспалительные, гемодинамические и т.д. Наиболее очевиден их характер при **замершей беременности**: некроз ворсин хориона начинается сразу после гибели зародыша в полости матки, а уже в течение нескольких часов запускается воспаление — как минимум асептическое, но нередко с явными симптомами инфицирования. При самом неблагоприятном варианте развития событий после гибели плодного яйца **самопроизвольный аборт не происходит в течение не-**

* Эндометриопатия — прогрессирующий синдром реконструктивно-пластической недостаточности в эндометрии, исходом которого становится атрофия слизистой оболочки матки при отсутствующих признаках воспаления. При иммунологическом исследовании для этого состояния характерно угнетение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, без которых имплантация становится маловероятной.

скольких недель, и всё это время в слизистой оболочке прогрессируют инфекционно-воспалительные явления. В такой ситуации диагноз **эндометрита** не вызывает сомнений.

Нередко «беда не приходит одна»: случившийся выкидыш (вне зависимости от причин) запускает в эндометрии иммунопатологический процесс, который раз за разом будет провоцировать новую гестационную неудачу⁵.

- В результате хронического воспаления и/или регенераторно-пластической недостаточности нарушаются молекулярные механизмы, обеспечивающие **рецептивность** слизистой оболочки матки, что лишает эмбрион шанса «зацепиться» и полноценно имплантироваться.
- Если имплантация всё же происходит, пул цитотоксических клеток, в избытке синтезируемых при воспалении, «избирает» своей мишенью семиаллогенный трофобласт, что угрожает выживанию зародыша.
- Выброс тканевых факторов воспаления становится причиной коагуляционных и **микроциркуляторных расстройств** (за счёт активации тромбообразования и торможения фибринолиза), влекущих за собой плацентарную недостаточность или же отслойку плодного яйца.

Алгоритм обследования при привычном выкидыше⁶

- Сбор **анамнеза** для выявления негативных факторов внешней среды, образа жизни, привычных интоксикаций (курение, алкоголь, наркотики), алиментарных нарушений.
- Трансвагинальное УЗИ для выявления **анатомических нарушений**, оценки эндометрия в разные фазы менструального цикла, подсчёта антральных фолликулов.
- Гистероскопия и биопсия эндометрия с выполнением гистологического и бактериологического исследования.
- Анализ **эндокринной функции** — измерение уровней тиреотропного гормона, тироксина, гликозилированного гемоглобина, пролактина, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, антител к тиреоидной пероксидазе и/или к тиреоглобулину. Исследование андрогенов показано только при наличии **клинических признаков** гиперандрогении.
- **Иммунологическое** обследование — HLA-типирование, уровни антиспермальных антител и цитокиновый статус, маркёров АФС (антител к кардиолипину и антифосфолипидных).
- Определение сывороточного уровня **прогестерона***.
- Диагностика **инфекционных** заболеваний, исключение ИППП.
- Анализ на полиморфизм генов **гемостаза****.
- Возможно **генетическое** обследование остатков плодного яйца и/или кариотипа родителей. При серьёзных «поломках» ВРТ с использованием донорского материала — безальтернативная необходимость.

* Сомнительная ценность ввиду импульсной секреции гормона: даже при 5-кратном измерении в течение дня крайне затруднительно получить достоверный результат.

** При наличии в анамнезе у женщины и/или у её ближайших родственников тромбозов и/или инфарктов.

- Провоспалительные цитокины (как материнские, так и эмбриональные) запускают процессы апоптоза, нарушают васкуляризацию и ангиогенез в головном мозге зародыша, что оказывает на него повреждающее действие⁷⁻⁹.

[Пациенткам, перенёвшим репродуктивную неудачу, категорически необходима преконцепционная подготовка. Если эндометрий не восстановлен, то вероятность повтора негативных событий не исключена даже после одного аборта и прогрессивно нарастает с каждым новым эпизодом.]

Коварство **латентно протекающего хронического эндометрита** и эндометриопатии заключается в **необратимом изменении тканей**: без адекватной терапии прогрессируют склеротические процессы в экстрацеллюлярном матриксе, нарушается архитектоника сосудов, что в дальнейшем обуславливает локальную ишемию. Неудивительно, что последствием такой перестройки становится нарушение диалога между слизистой оболочкой матки и будущим эмбрионом, в результате чего процессы миграции бластоцисты и формирования хориона практически обречены на неудачу¹⁰.

Очевидно, что пациенткам, перенёвшим хотя бы одну репродуктивную неудачу, категорически необходима **преконцепционная подготовка**. Ведь если причина выкидыша не выявлена и не ликвидирована, эндометрий не восстановлен, то вероятность повтора негативных событий не исключена даже после первой потери беременности и прогрессивно нарастает с каждым новым эпизодом. Однако данные статистики неумолимы и в настоящее время не позволяют надеяться на улучшение ситуации: только 5% таких женщин проходят реабилитацию.

Загнанный эндометрий

Конечно, искусственный или самопроизвольный аборт не всегда приводит к привычному невынашиванию или бесплодию. Надо отдать должное эндометрию, ведь некоторое время он **приспосабливается** к действию негативных внешних и внутренних факторов и сохраняет свои основные функции, однако его стойкость не безгранична: «измотанной» репродуктивными неудачами и воспалением ткани — не до нового зачатия. После достижения «точки невозврата» слизистая оболочка матки буквально «сворачивает» направленную на продолжение рода деятельность, сохраняя исключительно барьерную роль. Цель таких драматичных изменений — «выжить», а имплантация в «стеснённых условиях» становится для организма неоправданным **излишеством**.

Активно функционирующие рецепторы эндометрия служат сигналом о его готовности к зачатию и вынашиванию беременности. Сокращение же расходов на синтез белков, включая и стероидные рецепторы, напрямую «бьёт» по восприимчивости в целом: неготовая справиться с повышенной репродуктивной нагрузкой ткань словно сообщает, что гестация ей не по силам, и «закрывается» от гормональных влияний. Такое понимание пусть и примитивно, но оно позволяет

[«Золотой стандарт» верификации хронического эндометрита — морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Однако консенсус о цито- и гистологических критериях заболевания, методологии исследования пока не достигнут.]

более точно обосновать цели лечебных мероприятий — перед новой попыткой деторождения нужно не только сбалансировать «расшатанную» в результате потери эмбриона репродуктивную ось, но и остановить «маховик» иммуно- и инфекционно-воспалительных реакций и помочь организму **восстановить и оздоровить слизистую оболочку матки.**

Болезнь есть, лечение не продумано

Несмотря на современные знания о природе латентно протекающего хронического эндометрита, **единых подходов** к его диагностике и терапии **не выработано**. Отчасти по этой же причине данные о частоте нарушения варьируют в широком диапазоне. Первично хронический процесс не формирует специфической симптоматики, а значит, опереться на жалобы и данные объективного осмотра врач не может. Не удаётся проконтролировать и действенность терапии, оценить потенциал «пролеченного» эндометрия по клиническим признакам, без инвазивных методов обследования. Тазовые боли (если есть) могут стать неверным ориентиром и причиной ошибочного назначения антибиотиков⁴.

Если же инфекционный агент выявлен, его ликвидация в половине случаев не позволяет решить проблему невынашивания в дальнейшем и тем более восстановить эндометрий. Известно, что чем больше «возраст» эндометрита, тем выраженнее изменения и тем труднее с ними справиться традиционными методами^{11,12}.

«Золотой стандарт» **верификации** хронического эндометрита — **морфологическое и иммуногистохимическое исследование*** эндометрия, при котором выявляют **плазматические клетки** как патогномичный признак заболевания¹³. Однако консенсус о диагностических критериях воспаления матки также пока не достигнут^{14,15}.

Согласно мировым рекомендациям, после неразвивающейся беременности показана **эмпирическая антибиотикотерапия** для профилактики инфекционно-воспалительной альтерации эндометрия. Это предписание известно не всем специалистам, но даже при его выполнении эффективность едва достигает 50%. Причин тому несколько: и **антибиотикорезистентность** возбудителей, и бесполезность противомикробных средств при асептическом воспалении, и **гипердиагностика** хронического эндометрита, когда за последний принимают синдром регенераторно-пластической недостаточности (эндометриопатию), который можно и нужно нивелировать другими методами.

Увы, в каждом конкретном случае не всегда удаётся решить дилемму, а что же это — хронический эндометрит или эндометриопатия. Как бы то ни было, главная

* Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) — метод выявления точной локализации того или иного клеточно- или тканевого компонента (антигена) благодаря связыванию его с мечеными антителами.

задача акушера-гинеколога, стремящегося сохранить репродуктивную функцию пациентки, состоит в том, чтобы **восстановить нормальное состояние слизистой оболочки матки** — её способность к полноценным фазовым изменениям и рецептивность в период «окна имплантации». Тем более что буквально на наших глазах совершаются потрясающие открытия: к настоящему времени точно доказано, что наш организм имеет пусть и не безграничный, но большой запас самовосстановления, а саногенез не менее значим, чем патогенез.

Для преодоления привычного невынашивания не существует универсальных приёмов, однако всем пациенткам, перенёвшим репродуктивные потери, необходима реабилитация и прекоцепционная подготовка при планировании следующей беременности, включающая¹:

- антибактериальную терапию;
- профилактику резус-изоиммунизации;
- ликвидацию последствий вторичных (в том числе воспалительных) повреждений;
- восстановление морфофункционального и энергетического потенциала ткани эндометрия;
- коррекцию метаболических расстройств и последствий ишемии;
- достижение нормальных показателей гемодинамики;
- восстановление рецепторного аппарата эндометрия.

В реабилитационной программе нелишними будут методы, **потенцирующие** собственные **регенеративные реакции и саногенез**: физио- и пелоидотерапия, системная энзимотерапия, действие которой активно изучают в последние десятилетия, и многие исследователи считают её довольно перспективным подходом.

[Для преодоления привычного невынашивания не существует универсальных приёмов, однако всем пациенткам, перенёвшим репродуктивные потери, необходима реабилитация и прекоцепционная подготовка при планировании следующей беременности.]

Отечественный опыт

В Медицинском институте РУДН выполнили сравнительное рандомизированное исследование, в котором оценили действенность и безопасность лекарственного препарата для системной энзимотерапии «Вобэнзим» в комплексном лечении хронического эндометрита после неразвивающейся беременности. Участниц наблюдения ($n=97$, возраст 22–40 лет, средний $31,4 \pm 4,6$ года), перенёвших гибель эмбриона, рандомизировали на шесть подгрупп в зависимости от техники эвакуации плодного яйца (инструментальный или медикаментозный, 52 и 45 пациенток соответственно) и методов реабилитации — системной энзимотерапии, липополисахарида, выделенного из клеток *S. typhi* («Пирогенал»)*, или их комбинации. Пациентки были обследованы до начала терапии и через 1 мес после ле-

* «Пирогенал» — МИБП-цитокин, высокоактивный неспецифический иммуномодулятор широкого спектра действия.

чения (трансвагинальное УЗИ, гистологическое и иммуногистохимическое исследование после пайпель-биопсии). Женщин с сопутствующими гинекологическими, онкологическими, аутоиммунными, обменными (сахарный диабет) заболеваниями, а также с вирусным гепатитом в работу не включали.

У подавляющего большинства обследованных отмечен **осложнённый анамнез** (более чем у 90% выявлены соматические болезни), у половины — социальные факторы риска (отсутствие зарегистрированного брака), у трети — привычные интоксикации (курение) и аллергические заболевания, у каждой седьмой-восьмой (13,4%) — патологические нарушения в щитовидной железе. Дисменорея зарегистрирована у 27,8%, а 9,3% пациенток сообщили о нерегулярном менструальном цикле. На одну пациентку с неразвивающейся беременностью приходилось 1,2 гинекологических заболевания (преимущественно доброкачественные процессы в шейке матки и ВЗОМТ). Интересно, что каждая третья беременность в когорте участниц завершилась инструментальным абортom, четверть пациенток не использовали никаких противозачаточных средств, а искусственное прерывание было распространённым «методом контрацепции».

В числе **факторов риска замершей беременности** в обследованной когорте были:

- возраст старше 30 лет;
- социальное неблагополучие;
- курение;
- соматическая отягощённость (в частности, болезни мочевыводящей системы, щитовидной железы);
- нарушения менструального цикла по типу дисменореи;
- отягощённый акушерско-гинекологический анамнез (самопроизвольные аборты, высокая частота хронических ВЗОМТ).

При морфологическом исследовании биоптатов после прерывания беременности (52 случая инструментального опорожнения полости матки и 47 — медикаментозного) оценивали следующие гистологические критерии: стадию гестации, состояние децидуальной ткани и гравидарного эндометрия, воспалительную инфильтрацию, склероз, состояние ворсин хориона (рис. 1). В тканях слизистой оболочки были отмечены регрессивные изменения, лимфогистиоцитарная инфильтрация (диффузная и очаговая) с примесью плазматических клеток, небольшие очаги склероза стромы со склерозированными сосудами (рис. 2).

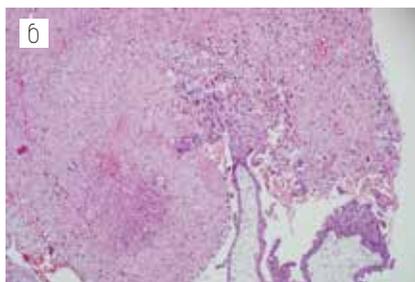
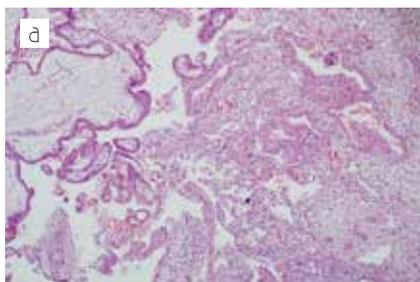


Рис. 1. Бессосудистые ворсины хориона с дисциркуляторными расстройствами и лимфогистиоцитарной инфильтрацией, очаги некроза (а, б).

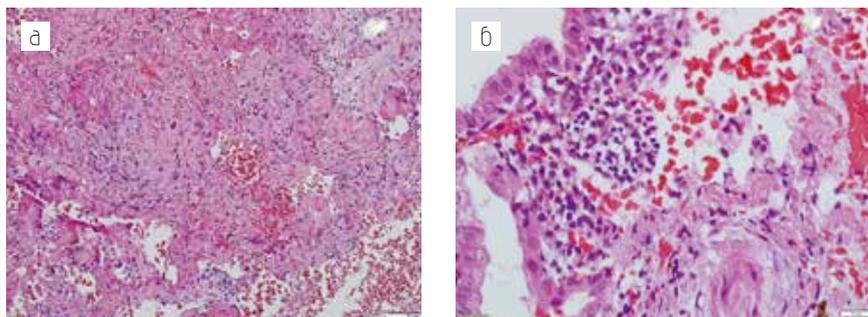


Рис. 2. Очаги склероза стромы со склерозированными сосудами (а, б).

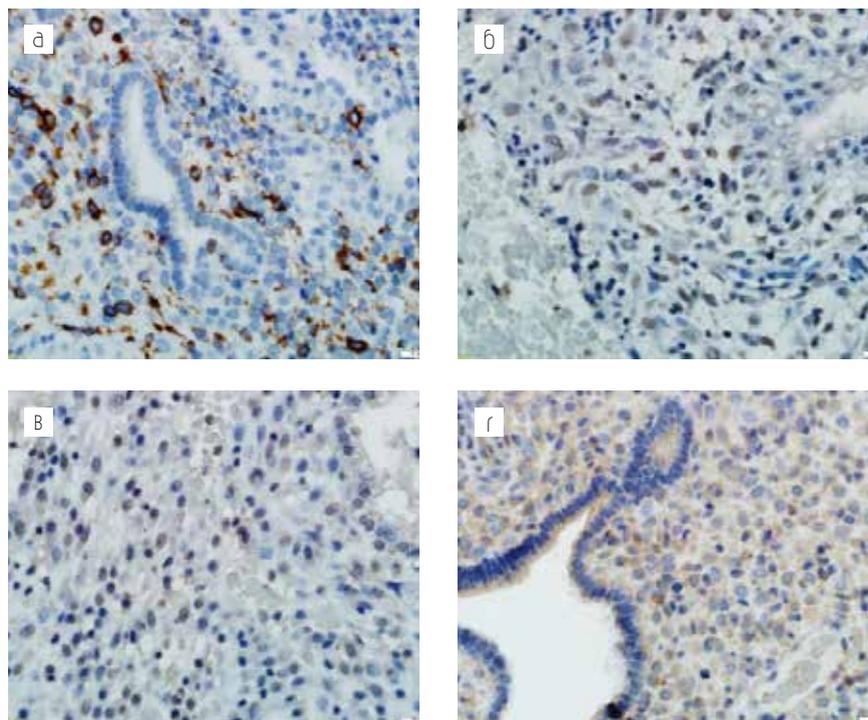


Рис. 3. Регрессивные изменения с признаками хронического эндометрита (а–г).

У всех участниц работы подтверждена неразвивающаяся беременность раннего срока с признаками регрессивных изменений I–II стадии обратного развития и хронического воспаления матки (рис. 3). Иммуногистохимическим методом выявлена повышенная экспрессия маркёров хронического эндометрита (HLA-DR, CD16, CD20) и пониженная — эпидермального фактора роста. Отмечено, что

«Вобэнзим»: фармакологическое доосье

Анатомо-терапевтическо-химическая группа: другие иммуностимуляторы¹⁶.

Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное средство.

Форма выпуска: таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой.

Состав: панкреатин, папаин, рутозида тригидрат, бромелайн, трипсин, липаза, химотрипсин, амилаза.

Фармакодинамика. Поступая в организм, энзимы всасываются в тонком кишечнике, далее мигрируют по сосудистому руслу и накапливаются в зоне патологического процесса, где оказывают противовоспалительное, фибринолитическое, противоотёчное, антиагрегантное и вторично анальгезирующее действие.

Препарат снижает выраженность воспаления, ограничивает патологические проявления иммунных процессов, восстанавливает иммунореактивность организма, стимулирует **противоопухолевый иммунитет**, фагоцитарную активность; повышает элиминацию белкового детрита, ускоряет **лизи токсических продуктов** обмена веществ и некротизированных тканей, нормализует проницаемость стенок сосудов, способствует более быстрому рассасыванию гематом и отёков, снижает концентрацию тромбксана и агрегацию тромбоцитов; улучшает реологические свойства крови и **микроциркуляцию**, снабжение тканей кислородом и питательными веществами, проявляет противовирусное и противомикробное действие.

Показания к назначению препарата в гинекологии: хронические воспалительные заболевания органов малого таза.

в эндометрии I–II стадии обратного развития отсутствовала экспрессия эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов как в эпителии желёз, так и в стромальных клетках.

По морфологическим (сочетание склеротических изменений стромы, склероза сосудов и лимфогистиоцитарных инфильтратов) и иммуногистохимическим признакам (повреждение рецепторного аппарата эндометрия вследствие воспалительного процесса) был подтверждён диагноз «хронический эндометрит».

- Количество экспрессирующих CD16, CD20 и HLA-DR стромальных клеток от 0 до 10 в поле зрения свидетельствовало об аутоиммунном хроническом воспалении, а 25 и более — об обострении процесса.
- Хроническое воспаление после замершей беременности было подтверждено также снижением митотической активности клеток эпителия желёз и стромы эндометрия, т.е. уменьшением экспрессии Ki-67 до 0 и 0,42.
- При гистологически подтверждённом диагнозе «хронический эндометрит» после гибели эмбриона снижалась экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), индуцирующего пролиферацию клеток эпителия, стромы и эндотелия сосудов.

Все пациентки были случайным образом распределены по четырём группам для восстановительного лечения. Целью реабилитации было восстановление нормальной гравидарной трансформации эндометрия.

Рандомизация участниц по группам:

- первая (n=30) — пациентки, получавшие для послеабортной реабилитации и средство для системной энзимотерапии, и бактериальный липополисахарид;
- вторая (n=30) — пациентки получали только бактериальный липополисахарид;
- третья (n=30) — использовали только препарат для системной энзимотерапии;
- в группе сравнения — семь пациенток после инструментального опорожнения полости матки без медикаментозной поддержки.

«Вобэнзим» назначали по 5 таблеток 3 раза в день не менее чем за 30 мин до еды в течение 28 дней; бактериальный липополисахарид — по 10 инъекций подкожно через день (начальная доза 5 мкг с дальнейшим шагом увеличения по 5 мкг на каждую последующую дозу).

Эффективность оценивали по следующим параметрам:

- стадия обратного развития эндометрия, воспалительная инфильтрация, склеротические изменения на 2–3-й день менструального цикла, следующего после неразвивающейся беременности;
- доли клеток (%) с позитивными реакциями по иммуногистохимическим данным.

В таблице представлена сравнительная характеристика эндометрия на фоне проводимой терапии после различных способов опорожнения полости матки (инструментального или медикаментозного).

При комплексном лечении в эндометрии признаков воспаления при исследовании биоптатов обнаружено не было (рис. 4). Монотерапия бактерицидным липополисахаридом ассоциировалась с подавлением проявлений эндометрита (рис. 5). Секреторный эндометрий после системной энзимотерапии характеризовался отсутствием пиноподий, что указывает на нарушение рецептивности (рис. 6).

Наиболее выраженные изменения рецепторного статуса были выявлены после комплексной терапии (бактериальный липополисахарид и препарат для си-

Характеристика эндометрия на фоне проводимой терапии, абс./%

Стадия	Метод эвакуации плодного яйца и реабилитации						
	Кюре-таж	Медикаментозный	Кюре-таж	Медикаментозный	Кюре-таж	Медикаментозный	Кюре-таж
	«Вобэнзим» + «Пирогенал»		«Пирогенал»		«Вобэнзим»		Без лечения
III стадия обратного развития	—	—	—	—	—	—	7/46,6
Индифферентная	—	2/13,3	5/33,3	11/73,3	—	—	—
Пролиферативная	4/26,7	5/33,3	8/53,3	4/26,7	4/26,7	7/46,6	—
Секреторная	11/73,3	8/53,3	2/13,3	—	11/73,3	8/53,3	—
Всего	15	15	15	15	15	15	7

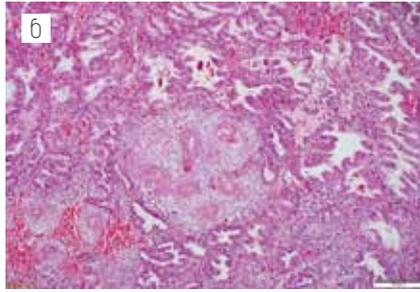
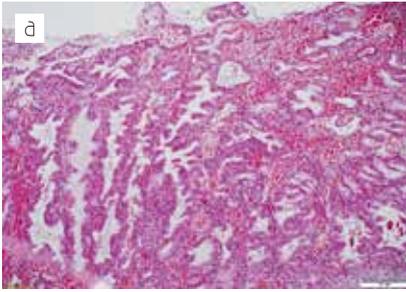


Рис. 4. Фрагменты пролиферативного и секреторного эндометрия без признаков воспаления (а, б).

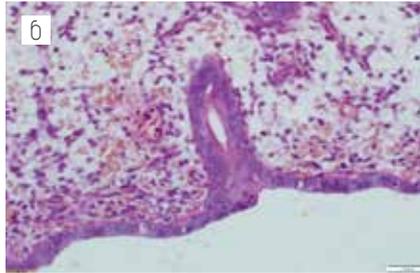
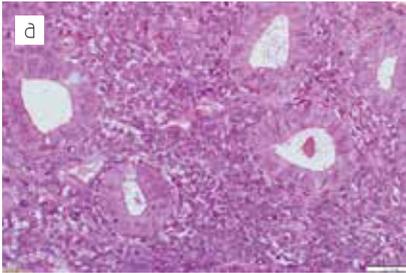


Рис. 5. Фрагменты эндометрия с признаками пролиферации или без проявлений функциональной активности индифферентного типа (а, б).

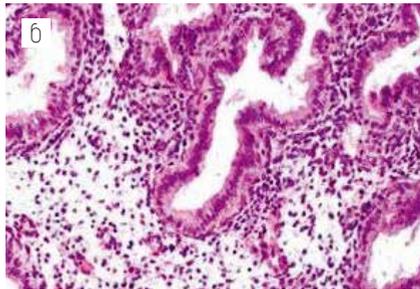
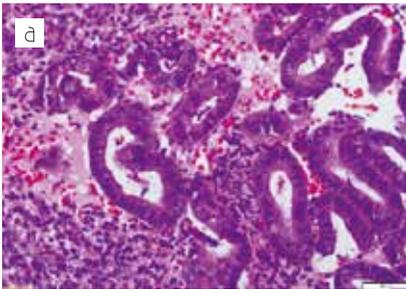


Рис. 6. секреторный эндометрий при ановуляторном цикле с признаками незрелости (отсутствие зрелых пиноподий) (а, б).

стемной энзимотерапии) у женщин с инструментальным опорожнением матки: в этой группе экспрессия ER и PR была самой высокой (как в эпителии желёз, так и в строме) по сравнению с контрольной, хотя секреторный эндометрий имел признаки ановуляторного (рис. 7).

Второе место по действенности терапии занял препарат для системной энзимотерапии, назначенный после кюретажа. В матке выявлены фрагменты эндометрия с признаками пролиферации или без функциональной активности индифферентного типа (рис. 8).

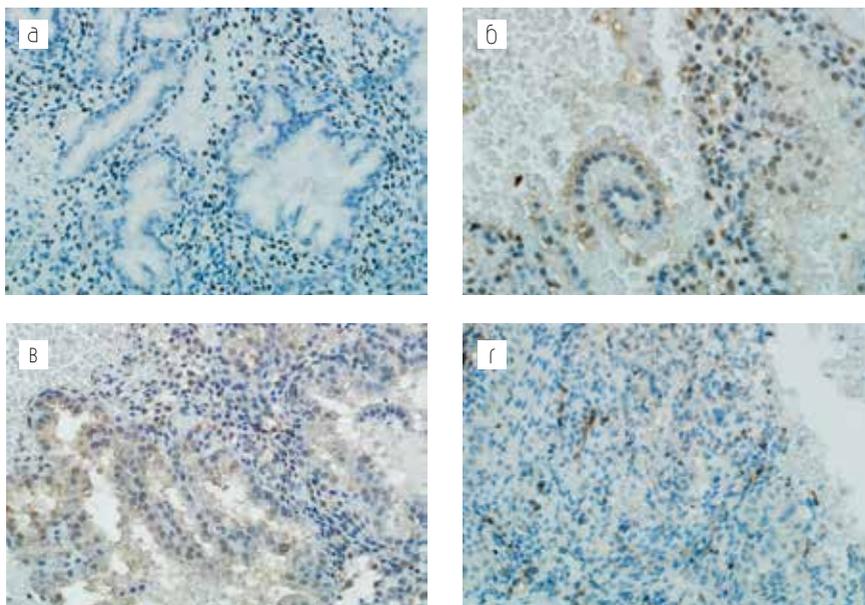


Рис. 7. Секреторный эндометрий с низкой экспрессией ER и PR в строме и эпителии (а-г).

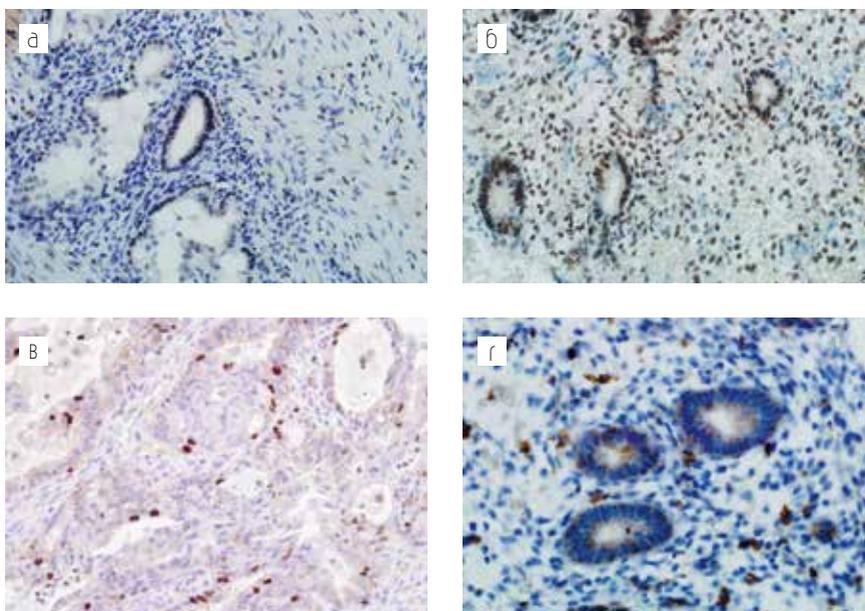


Рис. 8. Фрагменты эндометрия с признаками пролиферации без функциональной активности индифферентного типа, низкая экспрессия ER и PR (а-г).

Третьим по эффективности оказался бактериальный липополисахарид, принимаемый после медикаментозного опорожнения матки (рис. 9). В группе сравнения сохранялись мелкие очаги децидуальной реакции стромы с очаговыми лимфогистиоцитарными инфильтратами и мелкими участками склероза (рис. 10).

Протеолитическая сила

Бромелайн (энзим, добываемый из мякоти и сердцевины ананаса) — один из наиболее изученных протеолитических ферментов для перорального приёма. Исследователи за несколько десятилетий сложили в «научную копилку» много интересных фактов об этом энзиме^{17,18}.

1. Снижает **агрегацию тромбоцитов**, разрушает бляшки холестерина, проявляет **фибринолитические свойства**, что снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Тормозит прогрессирование аллергических заболеваний (в частности, атопической бронхиальной астмы) за счёт **снижения реакций гиперчувствительности**.

3. Эффективен при лечении **ревматоидного и остеоартрита**. Специалисты считают, что этот растительный энзим может стать альтернативой НПВС: он столь же действенно **подавляет боль** (за счёт непосредственного влияния на ноцицептивные медиаторы, включая брадикинин) и снижает выраженность воспаления.

4. Оказывает **противоопухолевое действие**, тормозит инвазию неоплазии. Этот эффект связан с воздействием бромелайна на раковые клетки, их микроокружение, модуляцию иммунных, воспалительных и гемостатических реакций.

5. Ускоряет **восстановление хирургических больных** после операции, эффективен для лечения спортивных травм.

При изучении бромелайна открыты следующие механизмы модуляции воспаления и «здорового иммунного ответа»¹⁸:

- снижение уровней циклооксигеназы-2 и простагландина E2;
- усиление синтеза интерферона γ ;
- регуляция «самонаведения» лимфоцитов и их миграции в очаг воспаления;
- активация естественных клеток-киллеров и ингибирование Т-хелперов;
- своевременное торможение секреции ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли α , когда иммунные клетки уже достаточно «натасканы» на повреждающий фактор.

Протеолитические ферменты **трипсин** и **химотрипсин** получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Они оказывают противовоспалительное действие, а также расщепляют некротизированные ткани и фибриновые образования, разжижают экссудат и сгустки крови.

В состав входит также растительный энзим **папаин**, который в большом количестве содержится в плодах папайи. Приём такого комплекса ферментов эффективнее, чем использование каждого из них по отдельности, что и обуславливает действие препарата «Вобэнзим».

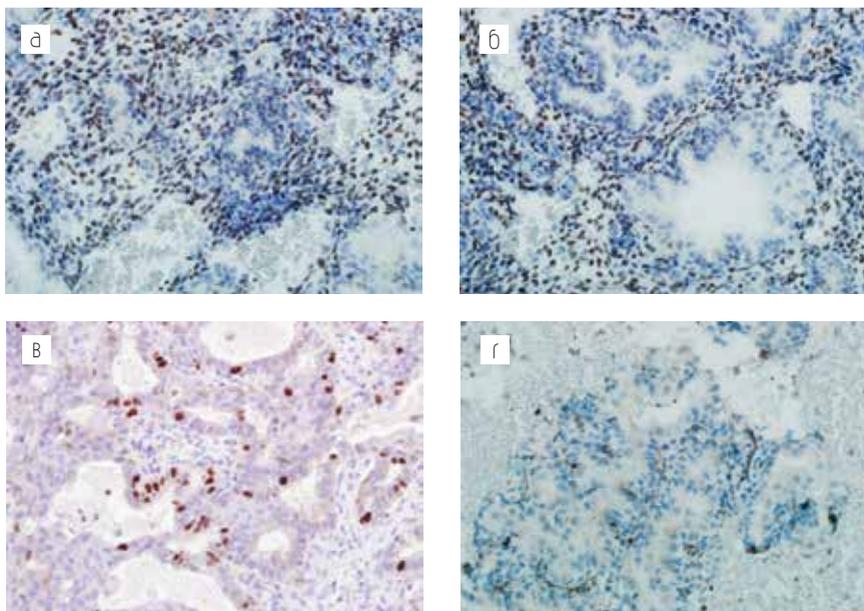


Рис. 9. Фрагменты эндометрия с признаками атрофии и пролиферации, низкая экспрессия ER, PR (a–g).

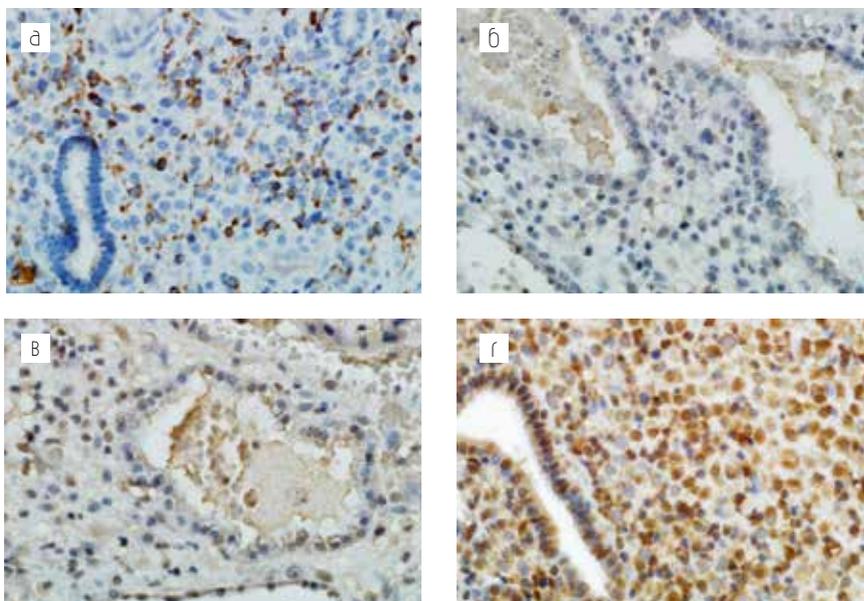


Рис. 10. Очаги сохранившейся децидуальной реакции стромы с лимфогистиоцитарными инфильтратами и мелкими фокусами склероза (a–g).

Иммуногистохимические маркёры воспаления

В нормальной эндометрии в соответствии с фазами менструального цикла колеблется субпопуляционный состав лейкоцитов, экспрессия рецепторов к стероидным гормонам, факторов роста в клетках желёз и стромы, но наиболее выраженные циклические изменения происходят в ядрах эпителиоцитов по сравнению со стромальными.

Слизистая оболочка матки богата иммунокомпетентными клетками, от состава которых зависит достижение «иммунного согласия» между эмбрионом и эндометрием, возможность полноценной имплантации и развитие зародыша. В свою очередь функциональная активность иммунцитов во многом предопределена состоянием стромы, обеспечивающей влияние эстрогенов на эпителиоциты эндометрия.

К иммуногистохимическим маркёрам воспаления относят^{19–21}:

- NK-клетки — усиливают воспалительный ответ посредством продукции цитокинов, активирующих цитотоксические Т-лимфоциты; изменения NK-клеток при инфекции и воспалении ассоциированы с преобладанием провоспалительных цитокинов и иммунных реакций Th₁-типа, что негативно сказывается на инвазии трофобласта и может спровоцировать прерывание беременности;
- VEGF, секретируемый макрофагами, — основной регулятор ангиогенеза в эндометрии, повышающий пролиферативную активность клеток эндотелия и проницаемость сосудов; синтез VEGF находится под контролем стероидных гормонов;
- Ki67 — перспективный маркёр, экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла и отражает размер пролиферативного пула; между уровнем этого маркёра и рецепцией к стероидным гормонам обнаружена обратно пропорциональная связь;
- EGF — эпидермальный фактор роста, содержащийся в тромбоцитах и фагоцитах, отражает восприимчивость эндометрия к эндо- и экзогенным стероидным гормонам; этот фактор стимулирует клеточный рост и дифференцировку эпителиального покрова.

Таким образом, наибольшую эффективность продемонстрировал комплексный подход к реабилитации после медикаментозного опорожнения полости матки.

Подводя итоги наблюдения, специалисты пришли к следующим заключениям.

1. Основные эффекты **бактериального липополисахарида** — противовоспалительное действие, нормализация процессов регенерации и дифференцировки клеток эндометрия. Об **устранении морфологических признаков хронического воспаления** при лечении этим средством свидетельствует снижение экспрессии HLA-DR и исчезновение в строме CD16+, CD20+, NK-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

Кроме того, по сравнению с контрольной группой при лечении бактериальным липополисахаридом раньше наступала фаза пролиферации, а у двух женщин после

Проверка на практике

Ещё в одном российском исследовании оценили эффективность комбинированного метода с использованием системной энзимотерапии при коррекции влагалищных дисбиозов у беременных²². В исследование были включены 93 пациентки с кандидозным вульвовагинитом и бактериальным вагинозом. Участниц распределили в три группы: в одну из них вошли женщины, применявшие **комплексное лечение** (комбинированное противомикробное средство и **системная энзимотерапия**), а в двух остальных использовали местные комбинированные препараты **без энзимной поддержки**²³.

Специалисты отметили, что у беременных, получавших системные энзимы, **клиническое улучшение наступало достоверно раньше**, чем в других группах. Уже через 3–5 дней у **84%** пациенток исчезли бели, зуд, дискомфорт; зарегистрированы объективные признаки стихания воспалительного процесса — уменьшение гиперемии и отёчности слизистой оболочки влагалища, лейкоцитоза. В то же время без ферментотерапии нужный эффект был получен у 52–68% участниц. Через 5 дней лечения у женщин, пролеченных пероральными ферментами, отмечен больший пул лактобактерий, чем у применявших только противомикробные средства. Проанализировав результаты, авторы пришли к заключению, что **комплексный метод** терапии кандидозного вульвовагинита и баквагиноза, включающий системную энзимотерапию, у беременных более результативен, что подтверждают клинико-лабораторные данные и отдалённые результаты (в отсутствие рецидивов заболевания)²³.

Схожие результаты были получены в работе, которую проводили в Чехии в 2005–2007 годах. Всего было отобрано **62 пациентки**, у которых за 12 мес, предшествовавших исследованию, отмечали по меньшей мере четыре эпизода рекуррентного кандидозного вульвовагинита (подтверждённого результатами микроскопии). В течение 10 нед женщины получали терапию средством системной энзимотерапии. По результатам мониторинга в течение первого года частота рецидивов **уменьшилась на 88,5%** (с 4,4 до 0,5). Все женщины отметили улучшение состояния, у 63% из них не было рецидивов²⁴.

В другой работе 100 пациенток с обострением **хронического серозного воспаления придатков матки** в течение 14 дней получали средства для системной энзимотерапии. На фоне лечения все женщины отмечали улучшение общего самочувствия, купирование болевого синдрома, нормализацию сна, аппетита и настроения. Побочных эффектов выявлено не было, а уровень фибронектина на 14-е сутки снизился **в 5 раз** и приблизился к нормальному значению. Исследователи заключили, что это указывает на уменьшение активности спаечного процесса в малом тазу при хроническом сальпингоофорите²⁵.

[После неразвивающейся беременности показана эмпирическая антибиотикотерапия для профилактики инфекционно-воспалительной альтерации эндометрия. Это предписание известно не всем специалистам, но даже при его выполнении эффективность едва достигает 50%.]

кюретажа произошли **секреторные изменения эндометрия**, о чём свидетельствует не только морфология, но и экспрессия ER, PR, Ki67.

2. Препарат для системной энзимотерапии, обладая ферментативной активностью, оказывает не только противовоспалительный эффект, но и **более выраженное** воздействие на **регенерацию и созревание эндометрия** по сравнению с бактериальным липополисахаридом.

В отличие от контрольной группы, после лечения средством для системной энзимотерапии наступает **фаза пролиферации**, а у некоторых участниц даже **секреторные изменения**, о чём свидетельствуют морфологические признаки созревания эндометрия и экспрессия ER, PR, Ki67 в эпителии и строме. Анализ биоптатов показал также устранение морфологических признаков хронического воспаления, о чём свидетельствовало снижение экспрессии HLA-DR, CD16+, CD20+, NK- и В-лимфоцитов в строме.

Количество пациенток с секреторным эндометрием после лечения препаратом для системной энзимотерапии достоверно превышает таковое в группах женщин, прервавших только бактериальным липополисахаридом (после оперативного прерывания беременности — 11 против двух; после медикаментозного кюретажа — восемь против нуля).

3. **Использование бактериального липополисахарида и средства для системной энзимотерапии** после оперативного и медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности у женщин с хроническим эндометритом наиболее эффективно в **комплексной терапии** и способствует быстрой регенерации и созреванию слизистой оболочки матки. Это преимущество очевидно не только в сравнении с контрольной группой, но и с каждым из препаратов как средством для монотерапии.

Комплексное лечение быстро нивелирует морфологические признаки хронического воспаления, о чём свидетельствует снижение экспрессии HLA-DR и исчезновение в строме CD16, CD20, NK- и В-лимфоцитов ($p < 0,05$). При контрольном обследовании по морфологическим и иммуногистохимическим изменениям подтверждены фаза пролиферации и секреторные изменения эндометрия (увеличение экспрессии ER, PR, Ki67). Поскольку **механизмы** противовоспалительного и регенерирующего действия обоих средств **различны**, можно предположить, что они действуют на разные звенья патогенеза, тем самым дополняя друг друга и потенцируя конечный эффект.



В организме человека энзимы играют важнейшую роль во **всех физиологических процессах** — от пищеварения до свёртывания крови и лизиса фибриновых сгустков, от высвобождения гормонов из белков-предшественников до защиты от влияния негативных факторов.

В настоящее время роль ферментов активно изучают в акушерстве и гинекологии. Полученные результаты вселяют надежду, что грамотное введение системной энзимотерапии в **комплекс реабилитационных мероприятий** при невынашивании позволит снизить вероятность рецидивов и повысить шансы пациенток на благополучное зачатие и рождение живого ребёнка. **SP**

Литература

1. Неразвивающаяся беременность: Методические рекомендации MAPC (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / Авт.-сост. В.Е. Радзинский и др. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 48 с.
2. Figo working group on best practice in maternal-fetal medicine, International federation of gynecology and obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015. — Vol. 128. — №1. — P. 80–82. [PMID: 25481030]
3. Christiansen O.B. The epidemiology of recurrent pregnancy loss / *Recurrent pregnancy loss: Causes, controversies, and treatment* / Ed. H. J.A. Carp — 2nd ed. — Boca Raton: CRC Press, 2015. — 444 p.
4. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: Современные аспекты // *Кубанский научный медицинский вестник.* — 2017. — №5. — С. 69–74. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskij-endometrit-sovremennyeaspekty>.
5. King D.E., Ellis T.M., Everett C.J., Mainous A.G. Medication use for diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia from 1988–1994 to 2001–2006 // *Southern Medical Journal.* — 2009. — Vol. 102. — №11. — P. 1127–1132.
6. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 98. — P. 1103–1111. [PMID: 22835448].
7. Burd I., Balakrishnan B., Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Vol. 67. — №4. — P. 287–294. [PMID: 22380481]
8. Yuan T.-M. et al. Intrauterine infection/inflammation and perinatal brain damage: role of glial cells and Toll-like receptor signaling // *J. Neuroimmunol.* — 2010. — Vol. 229. — №1–2. — P. 16–25. [PMID: 20826013]
9. Lowenstein L., Kol S., Weiner Z. et al. Maternal Inflammation, Fetal Brain Implications and Suggested Neuroprotection: A Summary of 10 Years of Research in Animal Models // *Rambam Maimonides Med J.* — 2017. — Apr. — Vol. 8. — №2. — P. e0028. [PMID: 28467756]
10. Ордянец И.М., Побединская О.С., Макаева Д.А., Алиева Э.А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности // *Мать и дитя в Кубассе.* — 2014. — №2 (57). — С. 108–112.
11. Verstraelen H. et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1–2 region of the 16S rRNA gene // *Peer. J.* — 2016. — Vol. 4. — P. e1602. [PMID: 26823997]
12. Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E. et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 212. — №5. — P. 611.e1–611.e9. [PMID:25524398]
13. Ордянец И.М., Барабашева С.С. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* — 2018. — №3. — С. 92–97.
14. Kitaya K., Yasuo T., Tada Y. et al. Current understanding of chronic endometritis // *Diagnostic Histopathology.* — 2013. — Vol. 19. — №7. — P. 231–237.
15. Кливленд Г.О., Ключаров И.В., Дзамуков Р.А. и др. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита // *Практическая медицина.* — 2016. — Т. 2. — №4 (96). — С. 41–46. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-diagnostiki-hronicheskogo-endometrita>.
16. Инструкция по применению препарата «Вобэнзим».
17. Pavan R., Jain S., Kumar A. Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review // *Biotechnology Research International.* — Vol. 2012. — Art. №ID976203. — P. 6. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/976203>.
18. Rathnavelu V., Alitheen N. B., Sohila S. et al. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications // *Biomed Rep.* — 2016. — Sep. — Vol. 5. — №3. — P. 283–288. [PMID: 27602208]
19. Айрапетов Д.Ю., Побединская О.С., Ордянец И.М., Гащенко А.А. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности // *Вестник РУДН.* — 2015. — Т. 20. — №2. — С. 77–83. — (Медицина).
20. Меньшенина Т.А. Патогенетические аспекты и причины неразвивающейся беременности (обзор литературы) // *Уральский медицинский журнал.* — 2012. — Т. 6. — №98. — С. 15–20.

21. Ордянец И.М., Макаева Д.А., Олузола Д. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности // Вестник РУДН. — 2015. — Т. 20. — №1. — С. 54–58. — (Медицина).
22. Стернин Ю.И. Избранные вопросы системной энзимотерапии / Под ред. акад. РАМН В.И. Мазурова. — СПб.: ИнформМед, 2011. — 116 с.
23. Пестрикова Т.Ю., Молодцова Л.Ю., Стернин Ю.И. Эффективность терапии с использованием протеолитических энзимов в лечении бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных // Практическая медицина. — 2015. — №1 (85).
24. Unzeitig V., Dvořák V., Hlaváčková O. et al. Systemic enzyme therapy in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis // Czech gynecology. — 2013. — Р. 3–10.
25. Шатунова Е.П., Линева О.И., Каганова М.А. Иммунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингоофоритами / Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16. — №6. — С. 83–88.

Научно-практическое издание

Ордянец Ирина Михайловна, **Коган** Евгения Алтаровна

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ

**Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша:
возможности системной энзимотерапии**

Информационный бюллетень

Под редакцией **Радзинского** Виктора Евсеевича

Медицинский директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов

Заместители редакционного директора: Ольга Анатольевна Раевская,
Хильда Юрьевна Симоновская

Научный эксперт: Ольга Анатольевна Раевская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Мария Кириченко,
Надежда Васильева, Татьяна Николаева

Ответственные редакторы: Юлия Бриль, Сергей Дьяконов, Олег Лищук

Старший дизайнер: Латип Латипов

Выпускающий редактор: Анастасия Пушкарь

Вёрстка: Галина Калинина

Корректор: Елена Соседова

Художник: Юлия Крестьянинова

Подписано в печать 19.08.2019. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1,25. Тираж 15 500 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презент».
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.
Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.
E-mail: info@praesens.ru, сайт: praesens.ru.
Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.
Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.
Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО «Типография МАКСПРИНТ».
105264, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 49, корп. 1.



9 785604 269435

Wobenzym®
Вобэнзим



Вобэнзим – в комплексной терапии гинекологических заболеваний

- Обладает выраженным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием
- Повышает эффективность антибиотиков и их концентрацию в очаге воспаления
- Улучшает проникновение антибиотиков в микробные колонии
- Снижает риск развития антибактериальной резистентности
- Снижает частоту развития спаечных процессов
- Способствует регенерации эндометрия

 СДЕЛАНО
В ГЕРМАНИИ

www.wobenzym.ru

Вобэнзим, Лекарственный препарат, Рег. уд. в России П N 011530/01,
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

РЕКЛАМА