

# Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу

**В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлені обґрунтування та оцінка ефективності діагностично-лікувального алгоритму щодо ведення пацієнок з хронічним ендометритом (ХЕ) та порушеннями репродуктивної функції (вторинне безпліддя, звичне невиношування вагітності), розробленого з урахуванням патогенетичної багатовекторності ХЕ. Доведено, що етапне лікування з послідовною елімінацією інфекційного чинника із застосуванням антибіотиків широкого профілю на тлі ферментного препарату, який містить фібринолітик – стрептокіназу (15 000 МО) та протеолітик – стрептодорназу (1250 МО), відновлення балансу вітаміну D, корекція процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) шляхом стимуляції природних антиоксидантних систем та застосування екзогенних антиоксидантів (препарати Зіман та Енат 400), відновлення функціонального стану ендометрія шляхом застосування мікронізованого прогестерону у другу фазу менструального циклу на фоні повторного застосування ферментного препарату, який містить фібринолітик та протеолітик, дозволяє відновити репродуктивну функцію у жінок з ХЕ в цілому за сукупними параметрами оцінки ефективності (настання та доношування вагітності при безплідді та звичному невиношуванні вагітності) у 81,0% випадків при 34,6% за умови застосування традиційних лікувальних схем.

**Ключові слова:** звичне невиношування вагітності, вторинне безпліддя, система ПОЛ–АОЗ, Зіман, Енат 400, натуральний вітамін E, вітамін D.

На тлі погіршення демографічної ситуації в Україні одним з пріоритетних медико-соціальних завдань є збереження репродуктивного здоров'я жінок. Значний негативний вплив на здоров'я жінок найбільш активного репродуктивного віку внаслідок особливостей патогенезу справляють запальні захворювання органів малого таза [3, 16], що реалізується комплексом негативних наслідків, серед яких безпліддя і звичне невиношування вагітності посідають ключове місце [18]. При цьому зазначені ускладнення можуть бути як наслідком перенесеного гострого запального процесу в ендометрії, так і результатом хронізації запалення [4]. Частота виявлення хронічного ендометриту (ХЕ) в загальному числі біопсій ендометрія коливається від 2% до 45%, що зумовлено низькою специфічністю і чутливістю клінічних діагностичних методів, відсутністю чітко виробленої концепції побудови морфологічного діагнозу.

На даний час єдина концепція патогенезу ХЕ, яка би детально розкривала механізми формування і взаємозв'язку різних аспектів патогенетичного ланцюга і пояснювала патологічні основи хронічного запального процесу в ендометрії відсутня [16]. У той самий час, розуміння особливостей патогенезу ХЕ є запорукою адекватної, ефективно і науково обґрунтованої терапії. ХЕ найбільш повно відповідає визначенню хронічного продуктивного інтерстиційного запалення. При продуктивному запаленні, серед якого розрізняють

проміжне (інтерстиційне), гранулематозне запалення, запалення з утворенням папілом і конділом, сильно виражена стадія проліферації (розмноження) клітинних елементів, інші стадії (альтерація і ексудація) не виражені. Інтерстиційне запалення, що має переважно хронічний перебіг, характеризується утворенням клітинних інфільтратів в стромі ендометрія, які за складом клітин можуть бути макрофагальними, поліморфно-клітинними, плазмоклітинними тощо. Тривала і часто безсимптомна персистенція мікроорганізмів в ендометрії призводить до виражених змін в структурі тканини, перешкоджає нормальній імплантації і плацентации, а також спричиняє порушення проліферації і нормальної циклічної трансформації ендометрія [8, 15].

Одним з аспектів хронізації запальних процесів, що досліджуються в останні роки, є нестача вітаміну D. В останні роки встановлено, що рецептори вітаміну D<sub>3</sub> (VDR) присутні більш ніж у 30 органах і тканинах організму, що забезпечує його плейотропний ефект і водночас сформовано уявлення про вітамін D як про D-гормон, що забезпечує ефект на геномному і негеномному рівнях [12, 13, 17]. Ефект вітаміну D і його активних метаболітів відносно імунної системи реалізується головним чином на рівні клітин – лімфоцитів і моноцитів/макрофагів [13]. У клітинах у вогнищі запалення відзначається локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, що має виражений захисний характер [17]. На сьогодні встановлено, що 1,25(OH)<sub>2</sub>D стимулює активність супресорних T-регуляторних клітин, які зумовлюють імунологічну толерантність і процеси, пов'язані з нормальною імплантацією [17]. Обґрунтовується твердження, що локальна активація вітаміну D впливає на імплантацію: частково через імуномодулювальні ефекти 1,25(OH)<sub>2</sub>D, а частково шляхом регуляції генів-мішеней, пов'язаних з імплантацією. Дефіцит вітаміну D, згідно з сучасними рекомендаціями, визначається як рівень 25(OH)D менший за 20 нг/мл, недостатність вітаміну D – як рівень 25(OH)D, що становить 21–29 нг/мл, рівень 25(OH)D вищий за 30,0 нг/мл відповідає нормальному D-статусу організму. Результати дослідження В.В. Поворознюка і співавторів (2012) свідчать, що лише 4,6% жителів України мають рівень 25(OH)D у сироватці крові у межах норми, у 13,6% наявна недостатність, а у 81,8% – дефіцит вітаміну D, при цьому тяжка форма дефіциту вітаміну D зустрічалася у 37,3% обстежених осіб [9].

Ще одним з важливих аспектів патогенезу ХЕ є порушення ангіоархітекτονіки ендометрія. Унаслідок продуктивного запалення розвивається склерозування стінок судин, утворення периваскулярного склерозу навколо спіральних артерій і в базальних відділах ендометрія, що призводить до розвитку ішемії ендометрія. Кровоносні судини при ХЕ помірно повнокровні, стінки артерій дрібного калібру і артеріол потовщені, часто просвіт їх звужений. Порушення мікроциркуляції призводить до підвищення коагуляційного потенціалу крові. Пошкодження судинної ендотеліальної поверхні (внаслідок пер-

системі інфекції) є однією з основних причин порушення продукції і співвідношення простагліну і тромбоксану, результатом чого є тромбози. Нерівномірний фіброз строми ендометрія при ХЕ зумовлює істотне зниження кровотоку через редукції капілярного русла.

ХЕ є предметом наукових досліджень багато років, проте питання оптимізації лікування з повноцінним відновленням структурно-функціональних властивостей ендометрія і подоланням асоційованих з ХЕ репродуктивних порушень залишається надзвичайно актуальним. Однією з причин відсутності ефекту лікування пацієнок з хронічним ендометритом є ігнорування багатовекторності та тривалості змін в ендометрії.

У патогенезі та розвитку запальних захворювань органів репродуктивної системи істотне значення мають неспецифічні біохімічні процеси, що визначають реактивність організму, його адаптивний потенціал у відповідь на дію ендогенних і екзогенних факторів [1, 2]. Одним з таких регуляторних метаболічних механізмів є процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), що є єдиною системою і забезпечують окиснювально-відновний гомеостаз на оптимальному для цілісного організму рівні [2, 6, 7].

Останнім часом широко обговорюють роль дисбалансу про- і антиоксидантної систем, а також впливу активних форм кисню на розвиток і прогресування хронічного запального процесу в ендометрії. Формування вільних радикалів є важливим захисним механізмом, що лежить в основі неспецифічного імунітету: фагоцитоз призводить до багаторазового збільшення вмісту вільних радикалів в фагоцитуючих клітинах з одночасним підвищенням в рази споживання кисню [5, 7]. Разом з тим активні пошкоджувальні агенти (вільні радикали, прооксиданти) виступають як ключові ланки патогенезу багатьох патологічних процесів, володіють антигенними властивостями, запускають аутоімунні процеси пошкодження тканин тощо [2, 7].

Оксидативний стрес і запалення нерозривно пов'язані, запалення призводить до активації чутливих до окисно-відновного потенціалу шляхів трансдукції сигналів і загальних факторів транскрипції для прозапальних цитокінів, хемокінів і адгезивних молекул [2, 7]. За нормальних умов кисневі радикали, що утворюються в процесі метаболізму, нейтралізуються системою ПОЛ, яка складається з численних ферментів, ендогенних і харчових антиоксидантів. Однак при багатьох патологічних станах рівень продукції кисневих радикалів перевищує нейтралізуювальну здатність АОЗ, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Інтенсивність процесів ПОЛ залежить від вираженості запального процесу, а патофізіологічна значущість вільних радикалів пов'язана насамперед з їхнім впливом на структурний стан і функції біологічних мембран [1, 7].

У свою чергу, гіпоксія та ішемія тканин репродуктивних органів, що виникли як наслідок запального процесу, супроводжуються активацією ПОЛ. На даний час не викликає сумніву факт зміни під дією вільних радикалів функціональних властивостей низки ферментів, вуглеводів і білків, у тому числі білків ДНК і РНК; участі радикальних окиснювальних реакцій в клітинній проліферації, пухлинній трансформації клітин та їхнього апоптозу. Вважається, що окиснювальний стрес середньої інтенсивності стимулює проліферацію, в той час, як багато антиоксидантів мають виражену антипроліферативну дію [1, 7].

На протигагу вільнорадикальним процесам в організмі існує антиоксидантна система (АОС), що є сукупністю захисних механізмів клітин, тканин, органів і систем, спрямованих на збереження і підтримання гомеостазу в організмі [1, 6, 11]. Рівновага між цими двома протилежними складовими в стані

фізіологічного оптимуму утримує перекисне окиснення на певному рівні, запобігаючи розвитку ланцюгового окисного процесу. Неферментативна ланка АОС представлена сполуками низькомолекулярної і білкової природи. Серед жиророзчинних антиоксидантних мембранопротекторів вітамін Е (токоферол) відіграє найважливішу роль, володіючи здатністю підвищувати рівень природних ліпідних антиоксидантів. Вітамін Е взаємодіє з гідроксильним радикалом, інактивує супероксидні та інгібує ліпідні радикали, захищає від токсичної дії озону, блокуючи породжувані ним радикальні реакції [10]. Токоферол сприяє збереженню активності мембраноз'язаних ферментів клітинних мембран за рахунок гідроксильної групи бензольного ядра та водночас – підвищенню рівня природних ліпідних антиоксидантів [10].

Альфа-токоферол (вітамін Е), який локалізується в ліпопротейних комплексах клітинних мембран, відносять до істинних антиоксидантів або «пасток» вільних радикалів. Термін «Вітамін Е» є загальною назвою для групи сполук, відомих як токоферолі і токотрієнолі. Натуральна токоферольна суміш включає в себе  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - і  $\delta$ -токоферолі, кожен як біологічний антиоксидант діє різною мірою, найсильнішим є альфа-токоферол. Згідно з дослідженнями, вживання ізолюваного альфа-токоферолу (синтетичного вітаміну Е) збільшує потребу організму в інших ізомерах токоферолів. Тому при виборі медикаментозного супроводу слід розрізняти натуральний (маркування «d») і синтетичний вітамін Е (маркування «dl») [10]. Вітамін Е вимірюється в міжнародних одиницях (МО) або міліграмах (мг), що є рівноцінним. Добова потреба у вітаміні Е для дорослої людини коливається від 30 МО (мінімальне споживання) до 400 МО, лікувальні дози становлять від 600 до 1600 МО. Важливу антиоксидантну функцію виконують також селенумісні з'єднання, що містять селен: Se-цистеїн, Se-метіонін проявляють самостійну антиоксидантну дію як «пастки» алкоксильних радикалів, беруть участь у неферментативному розпаді гідроперекисів ліпідів.

Виходячи з виявлених механізмів розвитку, залучених у виникнення та прогресування ХЕ, його ефективна терапія повинна бути спрямована на ключові ланки патогенезу захворювання, при цьому згідно з сучасними уявленнями оптимальним є обґрунтована етапність лікування.

На першому етапі слід проводити елімінацію інфекційного агента, тоді як наступні етапи включають лікувальні заходи, спрямовані на відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрія. Такий підхід спрямований не тільки на усунення причин, що викликали запальний процес, а й на ліквідацію його наслідків, що включають усунення вторинних пошкоджень, ішемії тканини, відновлення локальної гемодинаміки та рецепторного апарату ендометрія.

Відносно необхідності проведення антибіотикотерапії ХЕ існують різні точки зору. Беручи до уваги, що в більшості випадків на практиці застосування рутинних методів не дозволяє виявити етіологічний фактор, завжди виправдана емпірична антимікробна терапія, при цьому схеми лікування повинні забезпечувати елімінацію широкого спектра можливих патогенних мікроорганізмів, включаючи внутрішньоклітинні збудники, грамнегативні факультативні бактерії, анаероби і стрептококи. Основу базової антибактеріальної терапії повинні складати комбінації антибактеріальних препаратів, до яких чутлива більшість патогенів, роль яких у виникненні ХЕ на сьогоdnішній момент задокументована в низці досліджень [3, 4, 8, 16, 18]. Водночас при проведенні антибактеріальної терапії необхідно враховувати, що нерівномірний фіброз строми ендометрія при ХЕ зумовлює істотне зниження кровотоку через редукцію капілярного русла. Порушення мікроциркуляції призводить до підвищення коагуляційного потенціалу крові, по-

шкодження судинної ендотеліальної поверхні, розвитку локальних мікротромбозів, що й зумовлює неефективність антибактеріальної терапії та підтримку продуктивного запалення.

**Мета дослідження:** обґрунтування комплексного етапного діагностично-лікувального алгоритму ведення жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я на ґрунті ХЕ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 55 жінок віком від 22 до 35 років. Критерієм включення пацієнток у дослідження були підтверджені клініко-параклінічно та морфологічно ХЕ, вторинне безпліддя (29 пацієнток) та/або звичне невиношування вагітності (26 жінок) при функціонально спроможних маткових трубах та підписання інформованої згоди.

Основну групу (ОГ) склали 40 пацієнток (22 з вторинним безпліддям та 18 зі звичним невиношуванням вагітності), обстеження та ведення яких здійснювалось на основі запропонованого нами діагностично-лікувального алгоритму, 15 жінок, які отримували традиційну протизапальну та реабілітаційну терапію (7 з вторинним безпліддям та 8 зі звичним невиношуванням вагітності), склали групу порівняння (ГП). Контрольну групу склали 10 жінок аналогічного віку без гінекологічної патології та порушень фертильності.

Верифікація ХЕ проводилася на основі ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза та гістероскопії з біопсією ендометрія і наступним гістологічним і імуногістохімічним дослідженням матеріалу. Комплекс обстежень, проведених в динаміці, включав загальноклінічне, лабораторне (загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограма), ультразвукографічне дослідження, клінічне обстеження грудних залоз. УЗД органів малого таза методом трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії в режимі реального часу проводили за стандартною методикою конвексними датчиками з частотою 3,5 МГц і 7,5 МГц на ультразвуковому апараті «Simens SL-450» у I та II фазу менструального циклу (МЦ). Дослідження рівня 25(ОН)D у сироватці крові проводили імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією на аналізаторі Cobas 6000 за тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія). Стан ПОЛ та АОС оцінювали на основі визначення кількості загальних ліпідів (ЗЛ), рівнів діенового кон'югату (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), активності супероксиддисмутази (СОД), каталази та глутатіонпероксидази (ГПО). Дослідження проводили двічі – перед початком лікування та після завершення четвертого курсу реабілітаційної програми. Морфологічне дослідження тканин ендометрія здійснювали відповідно до існуючих рекомендацій [15].

Критеріями ефективності лікування вважали зникнення клінічних проявів (дисменореї, порушень МЦ), нормалізацію ехографічної картини ендометрія, відновлення морфо-функціонального стану ендометрія (за даними пайпель-біопсії), настання та виношування запланованої вагітності.

Статистичне оброблення матеріалу проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel і Statistica 6.0 for Windows з дотриманням рекомендацій для медичних і біологічних досліджень.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У процесі УЗД в динаміці МЦ у пацієнток ОГ і ГП виявлялись ознаки ХЕ: нерівний контур ендометрія, підвищення ехогенності та неоднорідна ехоструктура ендометрія в проліферативну фазу МЦ, гіперехогенні включення в проекції базального шару (поодинокі або множинні включення до ефекту «ободка»), дифузно-вогнищеві, інколи кістозні зміни

субендометріальної зони міометрія. При гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу у всіх пацієнток, включених у дослідження, отримано морфологічне підтвердження ХЕ: запальні інфільтрати, що складались переважно з лімфоїдних елементів, наявність плазматичних клітин, вогнищева фібробластична трансформація клітин стромы, фіброз волокнистих структур, склеротичні зміни стінок спіральних артерій, невідповідність ендометрія фазі МЦ.

Дослідження стану системи ПОЛ–АОС у жінок з ХЕ засвідчило наявність вираженого дисбалансу, який проявлявся зниженням активності ланки АОЗ та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу), що вимагало відповідної корекції – стимуляції природних АОС та застосування екзогенних антиоксидантів.

Пацієнткам ОГ з ХЕ та порушеннями репродуктивного здоров'я діагностично-лікувальні заходи проводили на основі патогенетично обґрунтованого алгоритму. При виборі тактики проведення I етапу лікування виходили з необхідності застосування засобів, які сприяють швидкому надходженню та підвищенню концентрації антибактеріальних препаратів у вогнищі запалення, не впливають на їхні фармакокінетичні властивості. Відповідно до даних вимог та з урахуванням мікроциркуляторних порушень при ХЕ антибіотикотерапія препаратами тетрациклінового ряду (доксидиклін) та макролідами (джозаміцин) у терапевтичному дозуванні протягом 14 днів проводили в першу фазу МЦ на фоні застосування ректальних супозиторіїв Дистрептаза (один супозиторій містить 15 000 МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази) по 1 свічці 3 рази на добу протягом 3 днів з наступним введенням по 1 свічці 2 рази на добу 3 доби і по 1 свічці 1 раз на добу 3 доби (загальна тривалість 9 днів). Механізм дії Дистрептази як ферментного препарату, який містить фібринолітик – стрептокіназу (15 000 МО) та протеолітик – стрептодорназу (1250 МО) ґрунтується на властивостях активних компонентів: стрептокіназа і стрептодорназа володіють тромболітичним і фібринолітичним ефектами, сприяють ліквідації сладж-синдрому, поліпшують мікроциркуляцію та зменшують набряк у вогнищі ураження за рахунок зростання концентрації макрофагів, збільшують доступ антибактеріальних препаратів до джерела запалення. Дистрептаза розриває міжмолекулярні зв'язки нуклеопротеїдів клітин, що відмерли, полегшує резорбцію клітин і олігопротеїнів, водночас не впливаючи на структуру і функцію здорових клітин. Дистрептаза володіє сильним протизапальним ефектом, поліпшує мікроциркуляцію у вогнищі запалення, усуває набряк, значно збільшує концентрацію антибактеріальних препаратів та імунних клітин у центрі запалення, прискорює лізис мертвих клітин та їхню реабсорбцію з джерела запалення, не зачіпаючи, а зберігаючи здорову тканину.

На наступних етапах лікування, тривалість яких складала 4 МЦ, основною метою було усунення морфо-функціональних змін ендометрія та відновлення рецептивності ендометрія, використовували відповідно до фаз МЦ антиоксиданти, препарати мікронізованого прогестерону, вітаміну D.

Енат 400 володіє антиоксидантною дією, бере участь у синтезі гема і білків, проліферації клітин, тканинному диханні, інших найважливіших процесах тканинного метаболізму, попереджає гемоліз еритроцитів, запобігає підвищеній проникності і ламкості капілярів. Синтетичні добавки містять dl-альфа-токоферил (DL), а 1 капсула препарату Енат 400 (Мега Лайфсаенсіз ЛТД) (препарат натурального вітаміну E) містить 400 МО D-альфа-токоферил ацетату.

Застосування препарату Зіман, який є органічним поєднанням таких елементів, як цинк, селен-метіоніновий

комплекс, біотин, магній, нікотинамід, L-карнітин-L-тарtrat, вітаміни B<sub>6</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, патогенетично обгрунтовано властивостями компонентів, які входять до його складу, оскільки кожен з них відіграє важливу роль у життєдіяльності організму.

Цинк бере участь у лігандоутворенні з органічними молекулами, що пояснює надзвичайно широкий спектр участі даного мікроелементу в різних біологічних системах, він є структурним компонентом понад двохсот ензиматичних систем, біологічних мембран, протеїнів, клітинних рецепторів і виступає як кофактор, що посилює процеси регенерації та репарації. До того ж Зіман містить унікальну запатентовану формулу цинку, L-оптицинк, що збільшує його біодоступність на 30%. На відміну від міді та заліза, цинку не притаманні окисидантні властивості, що покращує його транспортування та метаболізм в організмі, і є надзвичайно важливим в умовах оксидативного стресу.

Магній як кофактор низки вкрай важливих ферментів вуглеводного, фосфорного та енергетичного обміну, активатор обміну речовин, що входить до складу понад трьохсот різних ферментів, бере участь у синтезі білка, метаболізмі вітаміну С, кальцію, калію, натрію й фосфору.

Із цинком в організмі тісно пов'язана функція іншого найважливішого компоненту АОС – селену. Однією з причин сповільнення росту, дегенеративних змін тканини печінки, порушень репродуктивної функції та ембріогенезу може бути дефіцит селену в раціоні. У низці експериментальних досліджень встановлено, що селен здатен пригнічувати проліферацію шляхом блокування клітин пухлини у фазі клітинного циклу G1, індукувати апоптоз та активувати антиоксидантні ферменти. За даними низки експериментальних досліджень висловлено припущення щодо можливої гормоноподібної дії селеноорганічних сполук. Висловлюється думка щодо можливості взаємодії різних за будовою нестероїдних селенумісних сполук з лігандзв'язувальними доменами рецепторів стероїдних гормонів (андрогенів, естрогенів і глюкокортикоїдів), що, безперечно, вимагає проведення подальших досліджень у цій сфері. Отже, селен-метіоніновому комплексу притаманний не тільки ефект ОАЗ клітинних мембран, але й активації клітинної й гуморальної ланок імунітету та нормалізації процесів репродукції та ембріогенезу, що ще раз підкреслює важливість застосування препарату Зіман в складі патогенетично обгрунтованого алгоритму лікування хворих на ХЕ та репродуктивні порушення.

L-Карнітин-L-Тарtrat сприяє транспорту жирних кислот у мітохондрії, інтенсифікує процеси енергоутворення, однак, крім того, виконує в організмі надзвичайно важливі функції: знижує рівень холестерину в крові, чинить антиоксидантну дію, сприяє відновленню слизової оболонки травного тракту при гастритах та панкреатиті, активізує регенерацію гепатоцитів, виступає як активний імуномодулятор.

З аналогічною метою, враховуючи, що рівень 25(OH)D у переважній більшості жінок, включених у дослідження, коливався від 7 нг/мл до 15 нг/мл (при рівнях 25(OH)D у групі контролю від 21 до 30 нг/мл) протягом всього реабілітаційного періоду призначали препарат Аквадетрим по 500 МО 1 раз на добу.

З метою відновлення морфо-функціональної структури ендометрія, з другого етапу реабілітаційних заходів, у другу фазу МЦ на 14 днів призначали мікронізований прогестерон сублінгвально або вагінально у офіційному дозуванні (150 мг на добу при сублінгвальному введенні та 200 мг при вагінальному). На особливу увагу в другому та четвертому курсах заслуговує обов'язкове застосування мікронізованого прогестерону на фоні введення ректальних супозиторіїв Дистрептаза (по 2 супозиторія на добу протягом 14 днів з 12–14-го дня МЦ).

Гістероскопія, діагностичне вишкрібання з наступним морфологічним дослідженням операційного матеріалу, без якого неможлива верифікація діагнозу ХЕ, є, на жаль, як інвазивні втручання в порожнину матки, також факторами ризику розвитку ХЕ. Тому в процесі контролю за ефективністю лікування пацієнок в асептичних умовах у другу фазу МЦ проводили пайпель-біопсію ендометрія, яка за чутливістю і специфічністю в поєднанні з ультразвуковими методами діагностики не поступається гістероскопічному дослідженню з роздільним діагностичним вишкрібанням і наступним гістологічним дослідженням вмісту порожнини матки.

Після повного курсу лікування ХЕ, який тривав чотири місяці, пацієнткам рекомендували до зачаття продовжувати вживання вітаміну D та застосування у другу фазу МЦ мікронізованого прогестерону зручним для пацієнок шляхом введення у попередніх рекомендованих дозах.

Пацієнтки ГП отримували антибактеріальну та розсмоктувальну терапію згідно з чинними клінічними протоколами МОЗ України, які стосуються ведення хворих із запальними захворюваннями органів малого таза, безпліддям та невиношуванням вагітності.

Серед 18 пацієнок ОГ з ХЕ та звичним невиношуванням в анамнезі частота настання вагітності протягом трьох місяців після завершення курсу лікування склала 83,3% (15 випадків). У терміні 37–40 тиж гестації пологами завершилось 12 (80,0%) вагітностей, при цьому частота розродження шляхом операції кесарева розтину за показаннями з боку матері склала 41,7% (5 випадків). Водночас одна (6,7%) вагітність завершилась мимовільним викиднем до 12 тиж гестації, у двох (13,3%) жінок відбулися передчасні пологи у 28 та 34 тиж гестації.

Серед пацієнок ГП, які страждали на звичне невиношування, вагітність у аналізованій період діагностована у 5 (62,5%) жінок, однак у терміні термінових пологів (37–40 тиж гестації) народили тільки 2 (40,0%) пацієнтки, у 3 (60,0%) діагностовано вагітність, що не розвивається в терміні від 6 до 15 тиж гестації.

Серед 22 пацієнок ОГ з вторинним безпліддям самостійно завагітніли протягом перших чотирьох місяців після завершення лікування 10 (45,5%) жінок, з використанням ДРТ – 8 (36,4%) пацієнок, серед них кількість доношування вагітності до 37–40 тиж гестації склала 77,8% (14 випадків), 4 (22,2%) пацієнтки були розроджені у 33–35 тиж гестації шляхом операції кесарева розтину.

У жінок ГП два (28,6%) випадки задокументованих вагітностей були наслідком застосування ДРТ при доношуванні до термінів 34 та 36 тиж і розродженні шляхом кесарева розтину.

Отже, в цілому ефективність запропонованого діагностично-лікувального алгоритму ведення пацієнок із ХЕ та порушеннями репродуктивної функції при оцінюванні настання вагітності склала 82,5% при 46,7% ( $p < 0,05$ ) у жінок, яким застосовували загальноприйнятні методи лікування. Під час оцінювання настання вагітності у жінок із вторинним безпліддям ефективність склала 81,8% в ОГ при 28,6% в ГП. Ефективність запропонованого алгоритму за доношуванням вагітності до термінів гестації 37–40 тиж з народженням живих доношених новонароджених склала 78,8% в ОГ групі та 28,6% у ГП ( $p < 0,001$ ).

## ВИСНОВКИ

1. Для жінок з хронічним ендометритом (ХЕ) та порушеннями репродуктивної функції (невиношування вагітності, вторинне безпліддя за відсутності трубно-перитонеального чинника) притаманний виражений дисбаланс системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – антиокси-



дантного захисту (АОЗ), який проявляється зниженням активності ланки АОЗ та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу), що вимагає проведення відповідної корекції – стимуляції природних антиоксидантних систем та застосування екзогенних антиоксидантів (Енат 400).

2. Для жінок з ХЕ та порушеннями репродуктивної функції (невиношування вагітності, вторинне безпліддя) характерний дефіцит вітаміну D – рівень 25(OH) D становить

**Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій преодоління оксидативного стресу**  
**В.І. Пирогова, С.А. Шурпяк**

В статті представлені обґрунтування та оцінка ефективності алгоритму по веденню пацієнток з хронічним ендометритом (ХЕ) та порушеннями репродуктивної функції (вторинне безпліддя, привичне невынашивание беременности), розробленого з урахуванням патогенетичної багатовекторності патогенеза ХЕ. Доказано, що етапне лікування з послідовною елімінацією інфекційного фактора застосуванням антибіотиків широкого профілю на фоні ферментного препарату, який містить фібринолітик – стрептокіназу (15 000 МЕ) і протеолітик – стрептодорназу (1250 МЕ), відновлення балансу вітаміну D, корекція процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної захисти (АОЗ) шляхом стимуляції природних антиоксидантних систем та застосування екзогенних антиоксидантів (препарати Зіман і Енат 400), відновлення функціонального стану ендометрія шляхом застосування мікронізованого прогестерону в другій фазі менструального циклу на фоні повторного застосування ферментного препарату, дозволяє відновити репродуктивну функцію у жінок з ХЕ в цілому по сукупним параметрам оцінки ефективності (наступлення і доношування вагітності при безплідді і привичному невынашивании беременности) в 81,0% випадків при 34,6% при умови застосування традиційних лікувальних схем.

**Ключові слова:** *привичне невынашивание беременности, вторичное бесплодие, система ПОЛ-АОЗ, Зіман, Енат 400, натуральний вітамін Е, вітамін D.*

від 7 нг/мл до 15 нг/мл (при рівнях 25(OH)D у жінок без порушень репродуктивної функції від 21 нг/мл до 30 нг/мл).

3. Ефективність етапного діагностично-лікувального алгоритму ведення пацієнток із ХЕ та порушеннями репродуктивної функції в цілому за сукупними параметрами оцінювання ефективності (настання та доношування вагітності при безплідді та звичному невыношуванні вагітності) склала 81,0% при 34,6% за умови застосування традиційних лікувальних схем.

**Therapy of chronic endometritis in women with reproductive disorders from the point of overcoming oxidative stress**  
**V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak**

The paper presents the study and evaluation of the effectiveness of the algorithm for the management of patients with chronic endometritis (CE) and impaired reproductive function (secondary infertility, habitual miscarriage), designed to meet the multi-vector pathogenesis of CE. It is proved that staged treatment with sequential elimination of infectious factors antibiotic wide profile against the background of the enzyme preparation, which contains a fibrinolytic – streptokinase (15000 IU) and proteolytic – streptodornase (1250 IU), restoring the balance of vitamin D, the correction of LPO and AOS by stimulating natural antioxidant systems and the application of exogenous antioxidants (drugs Ziman and Enat 400), restoring the functional state of the endometrium by applying the micronized progesterone in the second phase of the MC on the background of repeated use of the enzyme preparation, allows you to restore reproductive function in women with CE as a whole set of parameters for assessing the effectiveness of (offensive and wearing out pregnancy in infertility and habitual miscarriage) in 81.0% of cases with 34.6% under the condition of traditional regimens.

**Key words:** *habitual miscarriage, secondary infertility, LPO-AOD, Ziman, Enat 400, natural vitamin E, vitamin D.*

**Сведения об авторах**

**Пирогова Вера Ивановна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

**Шурпяк Сергей Александрович** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: shurpyak\_serhiy@yahoo.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Зенков Н.К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова // М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
2. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский // М.: Медицина, 2002. – 630 с.
3. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит / А.В. Кузнецова // Архив патологии. – 2000. – № 3. – С. 48–52.
4. Кулаков В.И. Хронический эндометрит / В.И. Кулаков, А.В. Шуршалина // Гинекология. – 2005. – № 7 (5–6). – С. 302–304.
5. Курашвили В.А. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса / В.А. Курашвили, Л. Майлэм // Журнал натуральной медицины. – 2001. – № 1. – С. 7–14.
6. Лушак В.И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него / В.И. Лушак // Биохимия. – 2001. – Т. 66, вып. 5. – С. 592–609.
7. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.] // Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
8. Пауков В.С. Патогенетические аспекты хронического воспаления / В.С. Пауков, Б.Б. Салтыков // Арх. патологии. – 1998. – № 1. – С. 34–38.
9. Vitamin D deficiency and insufficiency among Ukrainian population / V.V. Povoroznyuk, N.I. Balatska, V.Y. Muts [et al.] // Standardy medyczne. Pediatria. – 2012. – № 5. – P. 584–589.
10. Сазонтова Т.Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Патологич. физиол. експерим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.
11. Adams J.S. Update in Vitamin D / J.S. Adams // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 471–478.
12. Baeke F. Vitamin D: modulator of the immune system / F. Baeke // Curr. Opin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 10. – P. 482–496.
13. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D / D. Bikle // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 26–34.
14. Child T. Optimising the management of patients with infertility / T. Child // The Practitioner. – 2013. – Vol. 257 (1759). – P. 19–22.
15. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome / L.O. Eckert, S.E. Hawes, P.K. Wolner-Hanssen [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – № 186. – P. 690–695.
16. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function / J. Sun // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 26. – P. 591–595.
17. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier, M.A. Krohn [et al.] // Obstet Gynecol. – 2002. – № 100. – P. 456–463.

Статья поступила в редакцию 15.07.2015