

Возможности энзимотерапии хронических эндометритов у пациенток репродуктивного возраста

Т.А. НАЗАРЕНКО, Л.В. ДУБНИЦКАЯ

Научный центр акушерства и гинекологии Росмедтехнологий, Москва

Рассмотрены причины, негативные последствия и эффективность энзимотерапии хронического эндометрита. Показано, что препарат лонгидаза является эффективным и хорошо переносимым средством лечения и восстановления морфофункционального состояния эндометрия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, ультразвуковое исследование, лонгидаза, гиалуронидаза.

В структуре заболеваний слизистой оболочки тела матки у женщин репродуктивного возраста лидирующее место принадлежит хроническому эндометриту — клинко-морфологическому синдрому, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным фактором возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность эндометрия. В результате множественных нарушений тканевого гомеостаза у 24—35% этой когорты пациенток формируются внутриматочные сращения, полипы и гиперпластические процессы эндометрия. Морфофункциональные повреждения эндометрия являются причиной невынашивания беременности, неудачных попыток и репродуктивных потерь при проведении программ вспомогательной репродукции, снижают качество жизни пациенток из-за возникающего физического и психологического дискомфорта вследствие формирования хронического болевого синдрома, хронических белей, диспареунии, и т.д. [1, 3, 4].

Увеличение частоты патологических изменений эндометрия в популяции у женщин репродуктивного возраста отмечают многие исследователи. Среди факторов риска указывают на широкое применение разных внутриматочных манипуляций (диагностические выскабливания эндометрия, искусственные аборты, длительное использование внутриматочных контрацептивов). Как правило, хронический эндометрит является исходом острого эндометрита. Вместе с тем исследователи не исключают первичную хронизацию заболевания эндометрия у пациенток с бактериальным вагинозом, микоплазменной инфекцией, эндоцервицитами вирусного происхождения и рядом других состояний [4, 5].

Существенная роль в развитии хронического эндометрита принадлежит нарушениям местного и общего иммунитета, манифестирующим воспалительные осложнения после родов и абортов, инфекционные поражения шейки матки и влагалища. Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса. Хроническая активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия, что формирует соединительнотканые фибриновые спайки в строме и /или внутриматочные синехии различной степени выраженности [5].

Клинические проявления хронического эндометрита, как правило, мало выражены, и у 25—57% пациенток это заболевание является единственной верифицированной причиной бесплодия и невынашивания беременности.

В связи с многофакторностью морфофункциональных нарушений терапия хронического эндометрита сложна. Это обусловлено эволюцией микробного фактора, преобладанием в качестве возбудителей ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и вирусов и множественными нарушениями защитных функций иммунной системы. Формирующаяся в этих условиях гиперактивность фагоцитов стимулирует функции фибробластов, что в условиях ослабленного иммунного ответа приводит к усиленному синтезу компонентов соединительной ткани. Формирование локального фиброза явля-

ется причиной нарушений локальной гемодинамики и снижения биодоступности лекарственных препаратов в очаге воспаления, что поддерживает продуктивное течение воспалительного процесса [3].

В связи с этим в комплекс лечебных мероприятий терапии хронического эндометрита, помимо этиотропных антибиотиков широкого спектра действия и, при необходимости, противовирусных препаратов, включают иммунокорригирующие средства и препараты, улучшающие реологические свойства крови и метаболизм в тканях. Способностью активировать действие лекарственных средств, облегчать их проникновение в ткани обладают протеолитические ферменты.

В последние годы в клиническую практику внедрен препарат лонгидаза (НПО «Петровакс Фарм», Россия), являющийся конъюгатом гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем полиоксидонием. Эта пролонгированная термостабильная форма гиалуронидазы устойчива к действию тканевых ферментов, обладает умеренно выраженными противовоспалительными свойствами. Целью настоящего исследования явилось изучение возможности применения препарата лонгидаза в комплексном лечении воспалительных заболеваний эндометрия у пациенток репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 50 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом хронического эндометрита, верифицированным по результатам диагностической гистероскопии, УЗИ органов малого таза и патоморфологического исследования биоптатов эндометрия. У 27 (54%) женщин на фоне хронического эндометрита выявлены внутриматочные синехии, у 18 (36%) — полипы эндометрия и простая очаговая гиперплазия эндометрия.

При клиническом обследовании пациенток жалобы на болевой синдром внизу живота предъявляли 42 (84%) женщины, нарушение менструального цикла по типу менометроррагий — 45 (90%). Первичное или вторичное бесплодие выявлено у 37 (74%) пациенток, в том числе у 30 (60%) — в анамнезе были неэффективные попытки ЭКО и ПЭ в связи с трубноперитонеальными факторами бесплодия.

Всем пациенткам проведена комплексная противовоспалительная терапия: антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства. В течение 2 мес пациенткам дифференцированно проводилась гормональная терапия: монофазные эстроген-гестагенные пре-

параты — пациенткам после удаления полипов или очаговой гиперплазии эндометрия или циклическую терапию эстрогенами и гестагенами — после разрушения внутриматочных синехий. Всем пациенткам в комплекс лечебных мероприятий включали препарат лонгидазу по 3000 МЕ в 2 мл физиологического раствора внутримышечно, начиная со 2-х суток после оперативного лечения и далее с интервалом 4 дня, всего 10 инъекций.

Оценку эффективности комплексной терапии осуществляли в I фазу очередного после окончания лечения менструального цикла по следующим критериям:

- динамика жалоб и клинических проявлений заболевания;
- состояние полости матки и эндометрия по результатам УЗИ, повторной гистероскопии и эхогистероскопии;
- частота наступления беременности.

Длительность наблюдения пациенток составила 4—12 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе наблюдения большинство пациенток указывали на хорошую переносимость препарата лонгидаза. Болезненность в месте внутримышечных инъекций отмечали 57,5% женщин, при парацервикальном введении препарата лонгидаза локальных реакций выявлено не было.

В результате терапии все пациентки отметили субъективное улучшение общего состояния — исчезли «тянущие» боли внизу живота, уменьшился объем менструальной кровопотери, исчезли «мажущие» кровяные выделения до и после менструаций, менструации стали малобезболезненными или безболезненными, прекратились бели из половых путей.

При УЗИ органов малого таза у 46 (92%) пациенток отмечены правильная дифференциация слоев эндометрия в динамике менструального цикла. Нормализация эхогенности зоны соприкосновения эндометрия и базальной пластинки эндометрия выявлена у 88,9% с хроническим эндометритом и полипами эндометрия, а исчезновение «прерывистости» эхосигнала от эндометрия — у 95,7% пациенток с внутриматочными синехиями.

При динамическом ультразвуковом мониторинге гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия сохранялись только у 2 (11,1%) пациенток, а «прерывистость» эхосигнала от эндометрия — только у 1 (4,3%).

Эхогистеросальпингоскопия произведена 12 женщинам с внутриматочными синехиями I—II

степени, у всех пациенток полость матки была правильной формы без патологических изменений, маточные трубы проходимы у 10 женщин, у 2 пациенток выявлен гидросальпинкс одной трубы.

Гистероскопия произведена 9 пациенткам с внутриматочными синехиями II—III степени, в том числе 5 женщинам, которым ранее было произведено до 4 неэффективных попыток разрушения синехий. В результате контрольной гистероскопии было установлено, что у 8 женщин полость матки была правильной формы, без деформаций, и только у 1 пациентки (оперированной ранее по поводу множественных внутриматочных синехий III степени) в дне матки были обнаружены соединительнотканые сращения — возможно, не рассечены полностью при проведенном ранее вмешательстве.

Из 37 пациенток с бесплодием у 17 (45,9%) за период наблюдения наступила беременность, в том числе спонтанная — у 6 (85,7%) и после проведения программ ЭКО и ПЭ — у 11 (36,7%), в том числе одна — внематочная.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия хронического эндометрита является сложной клинической задачей в связи с множественностью патогенетических звеньев патологического процесса. Длительная персистенция инфекционного агента, существенное изменение параметров общего и местного иммунитета у пациенток обуславливают декомпенсацию регуляторных механизмов локального гомеостаза с формированием многоуровневых патоморфологических изменений эндометрия. Реакция на проводимую антибактериальную терапию у этих пациенток, как правило, недостаточно эффективна или извращена. В этой связи представляется целесообразным включение в комплекс лечебных мероприятий при хроническом эндометрите препаратов иммуномодулирующего действия и энзимных средств, улучшающих локальную гемодинамику, способствующих повышению биодоступности лекарственных средств в очаг воспаления [5].

Преимуществом примененного в настоящем исследовании препарата лонгидаза является удачное сочетание в этом лекарственном средстве фермента гиалуронидазы и иммуномодулятора полиоксидония, что существенно увеличивает терапевтический эффект ферментного препарата [7].

Нами зарегистрирован хороший лечебный эффект сочетанного применения препарата лонгидаза и стандартной антибактериальной терапии (антибактериальные препараты, нестероид-

ные противовоспалительные препараты). У подавляющего большинства пациенток исчезли жалобы, купировались клинические проявления хронического эндометрита. По данным инструментального контроля (УЗИ, эхо-гистеросальпингоскопия, гистероскопия) после терапии зарегистрирована нормализация морфофункционального состояния эндометрия, в том числе и у пациенток, перенесших повторные рассечения внутриматочных сращений.

Убедительным доказательством эффективности предложенных схем терапии являются результаты восстановления генеративной функции у наблюдавшихся пациенток. Так, почти у 50% пациенток с бесплодием в результате терапии наступила беременность, в том числе у $1/3$ пациенток, ранее имевших неудачные попытки в программах ЭКО и ПЭ. Следует особо подчеркнуть зарегистрированную в настоящем исследовании высокую эффективность восстановления фертильности у пациенток с маточными факторами бесплодия: у подавляющего большинства пациенток (85,7%) в течение периода наблюдения наступила спонтанная маточная беременность.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о целесообразности применения препарата лонгидаза в комплексе терапии у пациенток с хроническим эндометритом, очаговой гиперплазией эндометрия воспалительного генеза после разрушения фиброзных внутриматочных сращений. Включение препарата лонгидаза в комплекс реабилитационной терапии повышает клиническую эффективность лечения хронических воспалительных процессов эндометрия, способствует восстановлению морфофункционального состояния эндометрия, о чем свидетельствуют нормализация эхоструктуры эндометрия при динамическом ультразвуковом мониторинге менструального цикла и высокая частота наступления беременности у пациенток с нарушением генеративной функции. Препарат лонгидаза обладает хорошей переносимостью и способствует существенному улучшению качества жизни пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями и фиброзными изменениями эндометрия.

ВЫВОДЫ

1. Препарат лонгидаза обладает хорошей переносимостью, эффективен в комплексе сочетанной с антибактериальными препаратами терапии хронических воспалительных процессов эндометрия.

2. Использование препарата лонгидаза способствует восстановлению морфофункционального состояния эндометрия, о чем свидетельствуют нормализация эхоструктуры эндометрия при ди-

намическом ультразвуковом мониторинге менструального цикла.

3. Эффективно включение препарата лонгидаза в комплекс лечебных мероприятий у пациенток после разрушения внутриматочных синехий, гиперпластических процессов эндометрия воспалительного генеза.

4. Сочетанное применение препарата лонгидаза и дифференцированной гормональной те-

рапии эффективно при маточных факторах бесплодия у пациенток, планирующих реализацию генеративной функции, в том числе с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

5. Включение препарата лонгидаза в комплексную, этапную терапию хронических воспалительных заболеваний и фиброзных изменений эндометрия способствует восстановлению качества жизни пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинко-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск 2002.
2. Демидов В.Н. и др. Эхографические критерии хронического эндометрита. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. М 1993;4:21—27.
3. Железнов Б.И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите. Акуш и гин 1977;4:3—7.
4. Корнеева И.Е. Состояние концепции диагностики и лечения бесплодия в браке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2003.
5. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2007.

**Приглашаем принять участие в традиционных семинарах,
которые проводятся в Центре Репродукции и Генетики «ФертиМед»
(начало в 17.00; тел.: 165 7077; www.fertimed.ru)**

План семинаров

14 декабря 2007 г, пятница

1. Программируемое зачатие и внутриматочная инсеминация. Банк доноров спермы.
2. ЭКО в естественных циклах и комбинированный перенос эмбрионов.
3. Особенности стимуляции яичников у больных при ожирении в программе ЭКО.
4. Клиника и лаборатория: гормональная диагностика и интерпретация результатов.
5. Пять минут эмбриологии: оценка фертильности спермы и качества эмбрионов.

15 февраля 2008 г, пятница

1. Подготовка к ЭКО: патология шейки матки, полипы эндометрия, синехии, миома матки, эндометриоз, эндометриомы, аденомиоз и др.
2. Ведение беременности после ЭКО.
3. Клиника и лаборатория: инфекции у пациентов с бесплодием.
4. Пять минут эмбриологии: замораживание, хранение и оттаивание эмбрионов.