

НОВЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ*

М.А. Царькова, Н.А. Семенцова

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Резюме

Инфекционная патология женских половых органов является наиболее актуальной проблемой акушерства, гинекологии и перинатологии, так как именно с ней связаны воспалительные заболевания гениталий, привычное невынашивание беременности, бесплодие, хронические тазовые боли, внутриутробная инфекция плода и новорожденного.

В последние годы, наряду с повышением общей частоты сальпингоофоритов и других форм ВЗОМТ, возросло число их «стертых» (латентных) форм, а также велико число патологии эндометрия. В подобных ситуациях, как правило, не возникает необходимости в стационарном лечении, однако латентные формы сальпингоофоритов не менее опасны, чем гнойные процессы, потому что из-за неадекватной терапии эти формы легко переходят в рецидивирующее течение, сопровождающееся нарушениями анатомии в малом тазу и развитием хронической тазовой боли. Несвоевременная диагностика патологии эндометрия приводит к гиперпластическим процессам и другим серьезным нарушениям в репродуктивной системе, поэтому поиск новых методов лечения является чрезвычайно актуальным.

Ключевые слова: хронический эндометрит, внутриматочные синехии, полипы, гиперпластические процессы в эндометрии, гомеостаз эндометрия, спаечная болезнь, иммунокомпетентные клетки, бесплодие, невынашивание.

NEW APPROACH TO THE COMPLEX THERAPY OF ENDOMETRIAL PATHOLOGY

M.A. Tsarkova, N.A. Sementsova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Summary

Infectious pathology of female genital organs is the most urgent problem of Obstetrics and Gynecology, as it is closely linked to inflammatory diseases of the genitals, habitual miscarriage, infertility, chronic pelvic pain, intrauterine infection of the fetus and newborn. In recent years, along with increased overall frequency of salpingoophoritis, and other forms of PID, an increasing number of «erased» (latent) forms, as well as the large number of endometrial pathology has emerged. In situations like this, as a rule, there is no need for hospitalization, but latent forms of salpingoophoritis are not less dangerous than the suppurative processes, because of inadequate treatment of these forms easily pass into a relapse, accompanied by disturbances in the anatomy of the pelvis and the development of chronic pelvic pain. Delayed diagnosis of endometrial pathology leads to hyperplastic processes and other serious violations of the reproductive system. Therefore, the search for new treatments is extremely important.

Key words: chronic endometritis, intrauterine adhesions, polyps, hyperplastic processes in the endometrium, endometrial homeostasis, adhesive disease, immune cells, infertility, miscarriage.

Эпидемиологические исследования бесплодного брака свидетельствуют, что среди причин нарушения генеративной функции у женщин патологические изменения эндометрия в виде хронического эндометрита, внутриматочных сращений, полипов и гиперпластических процессов выявляются примерно у 1/2 обследованных пациенток [1]. Морфофункциональное повреждение эндометрия является причиной не только бесплодия, невынашивания беременности, неудачных попыток и репродуктивных потерь при проведении программ вспомогательной репродукции, но и снижения качества жизни пациенток из-за возникающего физического и психологического дискомфорта вследствие формирования хронического болевого синдрома, хронических белей, диспареунии и т.д.

Увеличение частоты патологии эндометрия в популяции отмечают многие исследователи [2]. Среди факторов риска указывают на широкое применение разных внутриматочных манипуляций (искусственных абортов, диагностических выскабливаний

эндометрия, длительного использования внутриматочных контрацептивов). Немаловажное значение имеют воспалительные осложнения после родов и абортов, инфекционные поражения шейки матки и влагалища, нарушения иммунитета. Существенная роль в хронизации воспалительного процесса эндометрия принадлежит эволюции микробных факторов, вызывающих этот процесс. Преобладание ассоциаций облигатно-анаэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и вирусов в штаммах возбудителей обуславливает малосимптомное течение воспалительного процесса в эндометрии, затрудняет своевременную его диагностику и осложняет проведение лечебных мероприятий. Кроме этого, 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

Сведения об авторах

Царькова Марина Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Семенцова Наталья Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

* Впервые статья опубликована в журнале «Российский вестник акушера-гинеколога». 2014, № 5.

Сравнительные результаты обследования пациенток								
Группы обследования	Жалобы				Состояние эндометрия			
	болевого синдром		нарушения менструального цикла		хронический эндометрит		внутриматочные синехии	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я (n=50), n (%)	42	–	45	–	24	3 (12,5%)	27	1 (4,3%)
2-я (n=30), n (%)	30	8 (26,7%)	15	5 (33,3%)	23	12 (52,2%)	10	4 (40%)

биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина в строме эндометрия [3]. Продолжающаяся депрессия локальной фибринолитической активности под влиянием провоспалительных факторов усиливает ангиогенез в первичных фибриновых сращениях, что усугубляет морфологические изменения в тканях матки, формирует соединительнотканые фибриновые спайки в строме и/или внутриматочные синехии различной степени выраженности.

В связи с множественностью нарушений гомеостаза в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом и/или внутриматочными синехиями тактика терапии предполагает комплексный подход, включающий сочетание ряда лечебных мероприятий. Первым крайне важным этапом терапии является необходимость элиминации инфекционного фактора, что достигается назначением антибактериальных препаратов широкого спектра действия, противовирусных препаратов, метронидазола. Однако поступление лекарственных препаратов в очаг воспаления у пациенток с хроническими заболеваниями эндометрия, как правило, снижено в связи с гемодинамическими нарушениями в тканях матки в виде хронического венозного стаза, о чем свидетельствуют результаты реологического обследования органов малого таза у этих больных [4]. В связи с этим терапия хронических эндометритов длительна и эффективность ее зависит от давности заболевания и, следовательно, от степени морфологических изменений стромы эндометрия. Способность активировать действие лекарственных препаратов, облегчать их проникновение в ткани, как известно, обладают протеолитические ферменты, которые уже несколько десятилетий используются в комплексе терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза [2, 5]. Наиболее универсальным общепризнанным средством воздействия на соединительную ткань является фермент гиалуронидаза (Rovny и соавт., 1997). Однако терапевтический эффект существующих ферментных препаратов на основе гиалуронидазы (Лидаса, Alidasa, Hyalasa, Hyalidasa и др.) низок из-за быстрого их разрушения в биологических средах крови, пирогенности, токсичности при парентеральном введении и антигенности как чужеродных организму белков.

В последние годы в клиническую практику внедрен препарат Лонгидаза® (НПО «Петровакс Фарм», Россия), являющийся конъюгатом гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем. Использование новых высоких технологий позволило получить пролонгированную термостабильную форму гиалуронидазы, устойчивую к действию ингибиторов. Кроме этого, фармакологический носитель обладает собственной фармакологической активностью как иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант с умеренно выраженными противовоспалительными свойствами. Экспериментальные доклинические испытания препарата Лонгидаза® показали отсутствие антигенных свойств, аллергизирующего, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия. Таким образом, препарат Лонгидаза® является полифункциональным фармакологическим средством, способным подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза, т.е. корректировать сложный комплекс ауторегуляторных реакций соединительной ткани [6]. При проведении комплексной терапии с применением Лонгидазы у пациентов с фиброзными изменениями кожных покровов, хроническим интерстициальным циститом получен выраженный противофиброзный эффект [5, 6].

Цель исследования – оценить эффективность препарата Лонгидаза® в комплексной терапии пациенток с хроническим эндометритом и/или внутриматочными синехиями.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 80 женщин в возрасте 25–42 года. Предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи 38 (47,5%) пациенток и/или на менометроррагию – 22 (27,5%), альгодисменорею – 46 (57,7%), тянущие боли внизу живота – 68 (85%). Нарушение генеративной функции (бесплодие, невынашивание беременности) имели 72 (90%) женщины.

Всем пациенткам была произведена диагностическая гистероскопия, при необходимости – резектоскопия с помощью набора инструментов фирмы Storz и диагностическое выскабливание с гистологическим исследованием соскоба эндометрия.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводили с помощью аппарата Aloka SSD-2000 с использованием трансвагинального датчика с частотой 7,5 МГц.

Эхогистероскопию производили путем введения в полость матки стерильного физиологического раствора через маточный катетер типа register с одновременным УЗИ-контролем.

В результате обследования было установлено:

- у 52 пациенток диагностирован хронический эндометрит. При гистероскопии визуализировалась слизистая матки неравномерной толщины с мелкими полиповидными образованиями, усиленным сосудистым рисунком. При гистологическом исследовании соскоба эндометрия выявлена лимфоидная инфильтрация стромы, у части – очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия, железистые или железисто-фиброзные полипы эндометрия;
- у 28 пациенток обнаружены внутриматочные синехии 1–3-й степени, произведено их разрушение. При гистологическом исследовании выявлены фиброзные изменения стромы эндометрия.

Все пациентки были разделены на 2 группы по принципу случайного подбора:

- 1-ю (основную) группу составили 50 пациенток: с хроническим эндометритом – 24, внутриматочными синехиями – 8, полипами эндометрия и простой очаговой гиперплазией эндометрия – 18 женщин;
- 2-ю (контрольную) группу составили 30 пациенток: с хроническим эндометритом – 20, внутриматочными синехиями, гиперпластическими процессами эндометрия – 10 женщин.

Все пациентки в послеоперационном периоде получали антибактериальные и нестероидные противовоспалительные препараты. Кроме этого, в течение 2 мес пациенткам назначали гормональную терапию – эстроген-гестагенные препараты (при хроническом эндометрите, полипах или очаговой гиперплазии эндометрия, после консервативной миомэктомии и рассечения внутриматочной перегородки) или заместительную циклическую терапию эстрогенами и гестагенами (при внутриматочных синехиях). Помимо этого, пациентки 1-й группы в комплексе терапии получали препарат Лонгидаза® по 3000 МЕ в 2 мл 2% раствора лидокаина внутримышечно начиная со 2-х суток после операции и далее с интервалом 4 дня, всего 10 инъекций. Пациентки 2-й группы в послеоперационном периоде получали только основную терапию.

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 или эхогистероскопии.

Результаты

В процессе наблюдения большинство пациенток указывали на хорошую переносимость препарата Лонгидаза®. Болезнен-

ность в месте инъекции отмечали 29 (57,5%) женщин. Жалобы на образование инъекционных инфильтратов предъявили 3 (6%) пациентки, в связи с чем дальнейшее применение Лонгидазы ими было прекращено. Полный курс рекомендованной терапии препаратом Лонгидаза® провели 47 (94%) пациенток.

Повторное обследование проведено 47 (94%) пациенткам 1-й группы и 27 (90%) – 2-й группы.

В 1-й группе все пациентки отметили субъективное улучшение состояния – исчезли «тянущие» боли внизу живота, уменьшился объем менструальной кровопотери, исчезли мажущие кровяные выделения до и после менструаций, последние стали малоболезненными или безболезненными, прекратились бели из половых путей. При УЗИ у 21 (87,8%) пациентки отмечены правильная дифференциация слоев эндометрия в динамике менструального цикла, нормализация экзогенности зоны соприкосновения эндометрия и базальной пластинки эндометрия, исчезновение «прерывистости» эхосигнала от эндометрия у пациенток с внутриматочными синехиями.

Эхогистеросальпингоскопия произведена 12 женщинам с внутриматочными синехиями 1–2-й степени: у всех пациенток полость матки была правильной формы без патологических изменений, маточные трубы проходими у 10 женщин, у 2 пациенток выявлены гидросальпинксы.

Гистероскопия произведена 9 пациенткам с внутриматочными синехиями 2–3-й степени:

у 5 женщин, которым ранее было произведено до 4 безрезультатных попыток разрушения синехий;

2 – после разрушения внутриматочной перегородки;

2 – после консервативной миомэктомии субмукозных миоматозных узлов.

В результате контрольной гистероскопии было установлено, что у 8 женщин полость матки была без деформаций, правильной формы и только у 1 пациентки (оперированной ранее по поводу множественных внутриматочных синехий 3-й степени) обнаружены соединительнотканые сращения в дне матки (возможно, не рассечены полностью при проведенном ранее вмешательстве).

Из 37 пациенток с бесплодием у 14 (38%) женщин этой группы в течение 4 мес наблюдения наступила беременность (одна из них – внематочная); 15 пациенток планируют достижение беременности с помощью экстракорпорального оплодотворения в связи с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, наблюдение за остальными пациентками продолжается.

Во 2-й группе все пациентки отметили уменьшение жалоб на тянущие боли внизу живота, из них у 22 (73,3%) менструации стали безболезненными; 66,7% пациенток отметили нормализацию менструального цикла. Тем не менее при УЗИ спустя 2 мес после проведенного лечения у 18 (60%) пациенток сохранялось несоответствие эхоструктуры эндометрия параметрам менструального цикла, что расценивается исследователями в качестве косвенных признаков хронического эндометрита.

Эхогистеросальпингоскопия произведена 11 женщинам: патологии не обнаружено у 6 из них, у 2 выявлены полипы эндометрия, у 1 – рецидив внутриматочных сращений. Маточные трубы были проходими у 8 пациенток, нарушение проходимости маточных труб – у 3. Полученные результаты представлены в таблице.

Обсуждение

Терапия хронических воспалительных заболеваний тела матки и, как их следствий, внутриматочных сращений, фиброзных изменений эндометрия 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 хронизацию и длительное течение заболевания в стертой форме с формированием вторичных внутриорганных соединительнотканых изменений, полипов эндометрия, внутриматочных сращений и т.д. Реакция на проводимую антибактериальную терапию у этих пациенток, как правило, недостаточно эффективна или извращена. В связи с этим является доказанной целесообразность включения терапии в комплекс лечебных мероприятий при лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста [3].

Преимуществом использованного в настоящем исследовании препарата Лонгидаза® является конъюгация в этом лекарственном средстве фермента гиалуронидазы и высокомолекулярного носителя – аналога азоксимера бромид, что существенно увеличивает терапевтический эффект ферментного препарата и обеспечивает дополнительное противовоспалительное и хелатирующее действие фармакологического средства [6].

В проведенном исследовании обнаружено усиление лечебного эффекта сочетанного применения препарата Лонгидаза® и стандартной антибактериальной терапии (антибактериальные, нестероидные противовоспалительные препараты) по сравнению со стандартной антибактериальной терапией. У пациенток быстрее исчезали жалобы, купировались клинические проявления воспалительных заболеваний органов малого таза. По данным инструментального контроля (УЗИ, эхогистеросальпингоскопия, гистероскопия), у подавляющего числа пациенток зарегистрирована нормализация морфофункционального состояния эндометрия после проведенной терапии. Особенно следует отметить эффективность препарата Лонгидаза® у пациенток, перенесших внутриматочные хирургические вмешательства (разрушение синехий и перегородки, миомэктомию субмукозных узлов и повторные рассечения внутриматочных сращений).

Полученные результаты позволяют сделать заключение о целесообразности применения препарата Лонгидаза® в послеоперационном периоде у пациенток с хроническим эндометритом, очаговой гиперплазией эндометрия, после разрушения фиброзных внутриматочных сращений.

Выводы

1. Применение препарата Лонгидаза® в комплексе с антибактериальной терапией повышает клиническую эффективность лечения хронических воспалительных процессов эндометрия.
2. Использование препарата Лонгидаза® способствует восстановлению морфофункционального состояния эндометрия, о чем свидетельствуют нормализация эхоструктуры эндометрия при динамическом УЗИ-мониторинге менструального цикла.
3. Эффективно включение препарата Лонгидаза® в комплексе послеоперационных лечебных мероприятий после разрушения внутриматочных синехий, рассечения внутриматочной перегородки, резекции субмукозных узлов, в том числе у пациенток, ранее неоднократно оперированных по поводу внутриматочных сращений.
4. Препарат Лонгидаза® обладает хорошей переносимостью, способствует существенному улучшению качества жизни пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями и фиброзными изменениями эндометрия.

Список использованной литературы

1. Корнеева И.Е. Состояние концепции диагностики и лечения бесплодия в браке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003; с. 49.
2. Корсак В.С., Забелкина О.А., Исакова А.А. и др. Пробл. репрод. 2005; 2: 39–42.
3. Кузнецова А.В. Иммунология хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001; с. 49.
4. Бакуридзе Э.М. Клинико-лабораторное обоснование применения метода фотомодификации крови у больных с хроническим салпингофоритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 199; с. 20.
5. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Иммунология. 2006; 27 (2): 15–6.
6. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидаза 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазу. Иммунология. 2006; 2: 124–6.
7. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Карапутадзе Н.Т. Физико-химические принципы создания Лонгидазы. Иммунология. 2006; 27 (2): 1–5.



СОХРАНИТЕ СПОСОБНОСТЬ К МАТЕРИНСТВУ!

Причиной женского бесплодия может стать спаечный процесс, возникающий в результате частых рецидивов воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Поэтому при первых признаках воспаления в схемы комплексной терапии рекомендуется включать современный ферментный препарат Лонгидаза®.



**Лонгидаза®. Не теряйте время.
Начните лечение спаек как можно раньше!**

- Снижает степень сформированного фиброза и предотвращает развитие спаек¹
- Повышает эффективность базовой терапии ВЗОМТ²
- Улучшает проникновение антибиотиков и других химиотерапевтических средств в очаг воспаления¹
- Повышает шансы женщины на беременность³

Телефон горячей линии
+7 (495) 410-66-34
www.longidaza.ru

123022, Москва, ул. Красная Пресня, 22
Тел.: +7 (495) 730-75-45. Факс: +7 (495) 730-75-60
e-mail: info@petrovax.ru www.petrovax.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ