

Эффективность энзимотерапии (препарат Лонгидаза НПО «Петровакс Фарм») в комплексной реабилитации пациенток с бесплодием

Л.В. ДУБНИЦКАЯ
НЦАГиП им. В.И.Кулакова,
Москва

Внедрение в клиническую практику эндоскопических методов обследования и лечения пациенток с бесплодием позволило выделить факторы, способствующие нарушениям репродуктивной функции, и разработать алгоритмы реабилитации пациенток при различных нозологических формах бесплодия.

Как свидетельствуют результаты наших исследований и данные литературы, в структуре бесплодия лидируют трубно-перитонеальная патология в виде спаечного процесса органов малого таза различной степени выраженности и хронические эндометриты как исходы перенесенного ранее остро воспалительного процесса органов малого таза. При этом более 70% пациенток имеют сочетания нескольких факторов бесплодия, что существенно осложняет процесс комплексной реабилитации нарушений их генеративной функции.

Формирование соединительнотканых сращений между

висцеральным и париетальным листками брюшины малого таза способствует изменению не только анатомического, но и функционального состояния внутренних половых органов и всех органов малого таза, что может сопровождаться нарушением механизмов овуляции, формированием хронического болевого синдрома, диспареунии, дисменореи, нарушениям функций кишечника, мочевой системы и т.д. Спаечный процесс в малом тазу снижает качество жизни пациенток, так как служит причиной полиорганных нарушений женского организма и пусковым механизмом формирования множества дополнительных факторов женского бесплодия: частичного или полного нарушения проходимости маточных труб, приобретенной патологии матки, шейки матки и яичников, эндометриозу, нейроэндокринному дисбалансу в виде хронической ановуляции и т.д.

При гистероскопическом обследовании более чем у половины пациенток с бесплодием выявляются различные патологические изменения эндометрия, преиму-

щественно в виде полиповидных нарастаний и полипов эндометрия, внутриматочных синехий, очаговой гиперплазии эндометрия как исходов хронического эндометрита.

Известно, что причиной хронического воспалительного процесса в любой ткани является персистенция повреждающего агента, которая обусловлена, с одной стороны, особенностями патогенного микроорганизма (феномен биологической мимикрии, внутриклеточные формы существования, резистентные штаммы и др.), а с другой стороны – разнообразными дефектами в системе защиты макроорганизма.

Тенденция к увеличению частоты воспалительных заболеваний органов малого таза в последнее десятилетие связана с широким применением инвазивных вмешательств в полости матки (искусственные аборты, диагностические выскабливания эндометрия, длительное использование внутриматочных спиралей (ВМС) и т.д.) и существенными нарушениями общего и местного иммунитета.

Проведение адекватного, щадящего хирургического лечения в условиях эндоскопии является первым и очень важным этапом реабилитации пациенток с бесплодием. Однако окончательная эффективность лечения определяется адекватностью следующего этапа терапии, направленного на полное восстановление анатомической целостности, функцио-

Комплексное применение препарата Лонгидаза и антибактериальных препаратов повышает клиническую эффективность лечения хронических воспалительных процессов органов малого таза. Эффективно включение препарата Лонгидаза в комплекс лечебных мероприятий у пациенток после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза и внутриматочной хирургии.

Таблица 1. Сравнительные результаты обследования пациенток

Группы Обследования	Жалобы				Состояние эндометрия			
	Болевой синдром		Нарушения менструального цикла		Хронический эндометрит		Внутриматочные синехии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I группа N = 50	42	-	45	-	24	3 (12,5%)	27	1 (4,3%)
II группа N=30	30	8 (26,7%)	15	5 (33,3%)	23	12 (52,2%)	10	4 (40%)

нальной полноценности и активности рецепторного аппарата органов репродуктивной системы.

В настоящее время в результате эволюции микробных факторов основными возбудителями воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) являются ассоциации облигатно-анаэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и вирусов, что предполагает на этапе реабилитации назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, противовирусных препаратов, метронидазола. Однако поступление лекарственных препаратов в очаг воспаления у пациенток этой категории затруднено из-за гемодинамических нарушений в подлежащих тканях в виде хронического венозного стаза. Длительная активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, экссудацией и отложением фибрина с формированием вторичных внутриорганных соединительнотканых изменений в результате декомпенсации фибринолитической активности тканей, что и обуславливает множественные нарушения микроциркуляции.

Способностью активировать действие лекарственных препаратов, облегчать их проникновение в ткани обладают, как известно, протеолитические ферменты. Особого внимания среди препаратов этой группы заслуживает препарат Лонгидаза («НПО Петровакс Фарм»), являющийся конъюгатом гиалуронидазы и высокомолекулярного носителя полиоксидония.

Лонгидаза является полифункциональным лекарственным

средством, способным подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза, т.е. корригировать сложный комплекс ауторегуляторных реакций соединительной ткани.

Препарат Лонгидаза обладает:

- протеолитической активностью, во много раз превышающей активность используемых ранее препаратов лидазы;
- хелатирующими свойствами (связывает свободные радикалы и стимулирует радикальные реакции);
- противовоспалительными свойствами за счет снижения уровней цитокинов и усиления бактерицидных свойств макрофагов;
- системным воздействием на гиперплазию соединительной ткани;
- регулирующим воздействием на сосудисто-тканевые барьеры и состояние иммунной системы.

Препарат Лонгидаза производится в виде 2 лекарственных форм – раствора для внутримышечных инъекций и свечей для ректального и вагинального введения.

Целью настоящего исследования является изучение эффективности препарата Лонгидаза в комплексной терапии пациенток с нарушениями репродуктивной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 130 женщин репродуктивного возраста. Из них 80 пациенток перенесли реконструктивно-пластические операции на органах малого таза,

диагностическое выскабливание эндометрия, полипэктомия, разрушение внутриматочных синехий; 50 пациенток – с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Всем пациенткам проводилась

Препарат Лонгидаза обладает не только протеолитической активностью, во много раз превышающей активность используемых ранее препаратов лидазы, но и хелатирующими свойствами (связывает свободные радикалы и стимулирует радикальные реакции). Следует отметить его противовоспалительные свойства за счет снижения уровней цитокинов и усиления бактерицидных свойств макрофагов, системное воздействие на гиперплазию соединительной ткани и регулирующее воздействие на сосудисто-тканевые барьеры и состояние иммунной системы.

противовоспалительная терапия антибиотиками широкого спектра действия, метронидазолом, нестероидными противовоспалительными средствами. Со вторых суток послеоперационного периода или начала антибактериальной терапии 50 пациенткам после хирургического лечения и всем пациенткам с неэффективными попытками ЭКО в комплекс лечебных мероприятий включали Лонгидазу по 3000 МЕ внутримышечно с интервалом 1-2 дня до 10-15 инъекций, или Лонгидазу в свечах по 3000 МЕ вагинально с интервалом 1-2 дня до 10 процедур и физиотерапию – переменное магнитное поле (ПеМП). 30 пациенток, перенесших хирургическое лечение, составили контрольную группу и получали только стандартную ме-

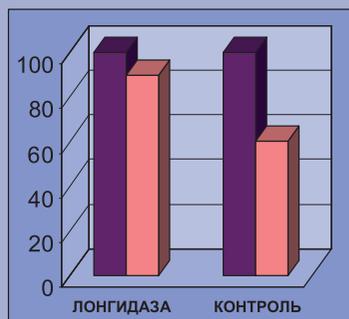


Рисунок 1. Состояние эндометрия. УЗИ мониторинг

дикаментозную терапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе наблюдения большинство пациенток указывало на хорошую переносимость препарата Лонгидаза. Болезненность в месте инъекции регистрировалась только при внутримышечном способе введения препарата – почти у половины пациенток (47,5%). При вагинальном способе введения Лонгидазы побочные реакции зарегистрированы не были.

Все пациентки основной группы отметили исчезновение болевого синдрома внизу живота, уменьшение объема менструальной кровопотери, исчезновение «мажущих» кровяных выделений до и после менструаций, менструации стали малоболезненными или безболезненными, прекратились бели из половых путей.

В группе сравнения все пациентки отметили уменьшение жалоб

на тянущие боли внизу живота, из них у 73,3% женщин менструации стали безболезненными, 66,7% пациенток отметили нормализацию менструального цикла (таблица 1). Из них в течение первых 4 месяцев наблюдения спонтанная беременность наступила у 67% пациенток, перенесших реконструктивно-пластические операции на органах малого таза (у одной из них – внематочная).

Представляют интерес полученные нами результаты лечения пациенток с хроническим эндометритом и как следствие его – внутриматочными синехиями и полипами эндометрия.

Как известно, диагностика хронического эндометрита затруднена. На амбулаторном этапе обследования основным скрининговым методом диагностики хронического эндометрита является ультразвуковое исследование (УЗИ). В настоящее время разработаны эхографические критерии хронического эндометрита. К ним относятся сохраняющееся расширение полости – серозометра спустя 3-4 дня после окончания менструации, асимметрия и изменение эхоструктуры эндометрия, появление гиперэхогенных включений в базальном слое. Диагностическая ценность УЗИ составляет 80%.

Гистероскопические критерии хронического эндометрита менее специфичны и не превышают 50%. При гистероскопии в 1 фазу менструального цикла слизистая неравномерной толщины с участками очаговой гипертрофии и мелкими полиповидными образованиями, участками локальной гиперемии.

Референтным методом диагностики является патоморфологическое исследование биоптата эндометрия. Специфическим морфологическим признаком считается наличие очаговой или рассеянной лимфоидной инфильтрации стромы с или без плазматических клеток, очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия, очаговый фиброз и склероз стенок спиральных артерий.

После проведения диагностического выскабливания и разрушения синехий всем пациенткам, помимо противовоспалительной терапии, в течение 2 мес. назначали гормональную терапию: эстроген-гестагены препараты при гиперпластических изменениях эндометрия (очаговая гиперплазия, полипы) или циклическую терапию эстрогенами и гестагенами (пациенткам с вну-

Способностью активировать действие лекарственных препаратов, облегчать их проникновение в ткани обладают, как известно, протеолитические ферменты. Особого внимания среди препаратов этой группы заслуживает препарат Лонгидаза, являющийся конъюгатом гиалуронидазы и высокомолекулярного носителя полиоксидония. Лонгидаза – полифункциональное лекарственное средство, способное подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза, т.е. корригировать сложный комплекс ауторегуляторных реакций соединительной ткани.



Лонгидаза® – оригинальный ферментный препарат нового поколения

– лечение заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани

В гинекологии:

- трубно-перитонеальное бесплодие
- спаечный процесс (профилактика и лечение) в малом тазу при хронических воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, после гинекологических манипуляций, в том числе искусственных абортов, перенесенных ранее оперативных вмешательств на органах малого таза
- лечение спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах малого таза
- хронический эндометрит; внутриматочные синехии
- высокая ферментативная активность
- выраженные противофиброзные, противовоспалительные свойства
- устойчивость к действию ингибиторов
- хорошая переносимость
- высокий уровень безопасности
- пролонгированное действие
- может назначаться в острую фазу воспаления

Производится в 2-х лекарственных формах:

– инъекции 3000 ME №5

– суппозитории 3000 ME №10

для ректального или вагинального введения



Группа Компаний
ПЕТРОВАКС
Здоровья каждому уже сегодня!

Горячая линия
(495) 410-6634

Группа Компаний "Петровакс" 117587, г. Москва ул. Днепропетровская, д. 2
тел./факс: (495) 984-2753/54, e-mail: npo@petrovax.ru www.petrovax.ru

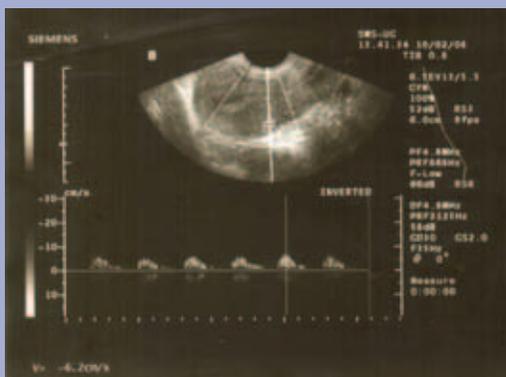


Рисунок 2. Гемодинамика миометрия до лечения

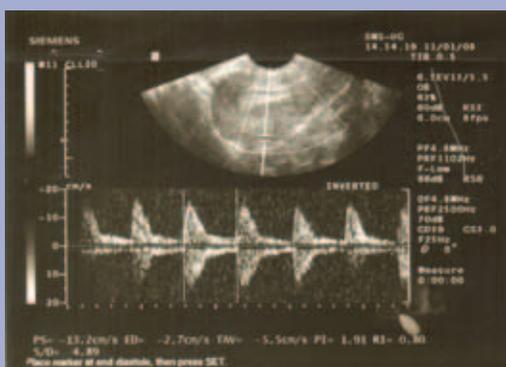


Рисунок 3. Гемодинамика миометрия после лечения

триматочными синехиями или фиброзными изменениями стромы эндометрия).

При контрольном УЗИ в перивуляторный период менструального цикла правильная эходифференциация слоев эндометрия зарегистрирована у 88% пациенток, получавших Лонгидазу и

у 67% пациенток группы сравнения (рисунок 1).

При контрольной гистероскопии рецидив внутриматочных синехий обнаружен у 4% пациенток основной группы и у 40% пациенток группы сравнения.

В течение 4 месяцев после окончания терапии беременность в результате повторного применения методов вегетативного резонансного теста (ВРТ) наступила у 43,6% пациенток основной группы и у 13,3% пациенток группы сравнения.

Для иллюстрации лечебного эффекта Лонгидазы нами проведено исследование кровотока в сосудах матки с помощью цветного доплеровского картирования и спектральной доплерометрии, произведенного в период предполагаемого «окна имплантации» на 18-21-й день цикла (рисунки 2, 3).

Как видно на рисунке 2, до начала лечения практически во всех сосудах матки объемные показатели кровотока снижены, отсутствует диастолический компонент, сосудистый рисунок обеднен, что свидетельствует о выраженном нарушении перфузии матки. Толщина М-эхо на 18-й день цикла составляет 4 мм при наличии желтого тела овуляции в яичнике, что свидетельствует о повреждении рецепторного аппарата эндометрия и неадекватной реакции эндометрия на гормональную стимуляцию яичниками.

После проведенного комплексного лечения (циклическая гормонотерапия (ЦГТ) + Лонгидаза в свечах) при динамическом обследовании (рисунок 3) количество

сигналов сосудов матки значительно увеличивается с равномерным распределением их по всей толще миометрия. В спектрах кровотока появляется диастолический компонент, скоростные показатели увеличиваются, хотя цифровые показатели перфузии остаются сниженными по сравнению со здоровыми женщинами. Величина М-эхо на 18-й день цикла составила 11 мм с правильной дифференциацией слоев, что свидетельствует о восстановлении морфо-функционального потенциала эндометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Комплексное применение препарата Лонгидаза и антибактериальных препаратов повышает клиническую эффективность лечения хронических воспалительных процессов органов малого таза.

- Эффективно включение препарата Лонгидаза в комплекс лечебных мероприятий у пациенток после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза и внутриматочной хирургии.

- Сочетанное применение препарата Лонгидаза нормализует морфо-функциональный потенциал тканей, что необходимо учитывать при подготовке пациенток к проведению программ ВРТ.

- Применение препарата Лонгидаза способствует улучшению качества жизни пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и фиброзными изменениями эндометрия. 

Литература

1. Подготовка к внедрению вакцин против вируса папилломы человека. Руководство для стран по разработке политики и программ. ВОЗ, 2007. www.who.int/reproductive-health.
2. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки // Гинекология. 2007; № 1, Том 9: 12-15.
3. Dubin G. Enhanced Immunogenicity of a Candidate Human Papillomavirus (HPV) 16/18 L1 Virus Like Particle (VLP) Vaccine with Novel AS04 adjuvant in Pre-teens/Adolescents (submitted, 2005).
4. Bray F.J., Pisani P., Parkin D.M. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide / IARC cancer database 5. Version 2,0, IARC Press. Lyon, 2004.
5. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C., Ferris D.G., Jenkins D., Schuind A. et al. Lancet 2006; 367: 1247-55.
6. Roden R., Wu T-C. Expert Rev Vaccines. 2003; 2: 495-516.
7. Kimbauer R., Booy F., Cheng N., Lowy D.R., Schiller J.T. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89: 12180-12184.
8. Kimbauer R., Taub J., Greenstone H. et al. J Virol. 1993; 67: 6929-6936.
9. Stanley M.A. Expert Rev Vaccines. 2003; 2: 381-389.
10. Jansen K.U., Rosolowsky M., Schultz L.D. et al. Vaccine. 1995; 13: 1509-1514.
11. Bryan J.T., Jansen K.U., Lowe R.S. et al. Med Virol. 1997; 53: 185-188.
12. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. J Pathol. 1999; 189: 12-19. 2. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed March 30, 2006.
13. Herrero R., Castellsagué X., Pawlita M. et al. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1772-1783.
14. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999: 1-22.
15. Münger K., Baldwin A., Edwards K.M. et al. J Virol. 2004; 78: 11451-11460.
16. Villa L.L. et al. British Journ of cancer. 2006; 95, 1459-66.
17. Razer J.H. et al. The Pediatric Infectious Dis.
18. Tying S.K. Immune-response modifiers: A new paradigm in the treatment of human papillomavirus. Curr Ther Res Clin Exp. 2000; 61: 584-596.