

- [Архив журнала](#) /ФАРМАТЕКА
- [2012](#) /
- [№4](#)

Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе

Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М.

Кафедра акушерства и гинекологии стоматологического отделения МГМСУ, Москва

Рассмотрены современные представления об эндометриозе (ЭМ), патогенезе, клинической картине и осложнениях этого заболевания, в частности спаечном процессе в малом тазу с поражением маточных труб, обусловленным гиперплазией соединительной ткани. Представлены данные клинического исследования эффективности препарата Лонгидаза по сравнению с препаратом Лидаза у 50 женщин в возрасте 21–40 лет с различными формами ЭМ, осложненного спаечным процессом со стороны органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием. Продемонстрирована высокая эффективность Лонгидазы, превосходящая таковую Лидазы. Полученные результаты позволяют считать выбор Лонгидазы для профилактики и лечения спаечного процесса в малом тазу при ЭМ обоснованным.

Ключевые слова: [эндометриоз](#), [органы малого таза](#), [спаечный процесс](#), [Лонгидаза](#)

Эндометриоз (ЭМ) – это патологический процесс, формирующийся на фоне нарушенного гормонального и иммунного гомеостаза, характеризующийся ростом и развитием ткани, по структуре и функции идентичной эндометрию, за пределами нормальной локализации слизистой оболочки тела матки.

По данным ВОЗ, ЭМ страдают до 10 % женщин. В структуре стойкого болевого тазового синдрома ЭМ занимает одно из первых мест (80 % пациенток), среди женщин с бесплодием ЭМ встречается в 30 % случаев. Эндометриоз 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, спаечного процесса в малом тазу, дисменореи и т. д.

Высокая стоимость и недостаточная эффективность лечения, высокая заболеваемость женщин репродуктивного возраста, тяжелые физические и психоэмоциональные страдания обуславливают актуальность проблемы ЭМ.

На сегодняшний день выявлена корреляция между следующими факторами и заболеваемостью ЭМ:

- повышенный уровень эстрогенов;
- возраст 30–45 лет;
- наследственная предрасположенность;
- сокращение продолжительности менструального цикла;

- чрезмерное потребление алкоголя и кофеина, некоторых лекарственных препаратов и химических веществ;
- нарушение обмена веществ, приводящее к ожирению.

Ведущими симптомами ЭМ являются болевой синдром, бесплодие и нарушение менструального цикла. В зависимости от локализации и степени тяжести заболевания эти симптомы могут быть выражены в разной степени. Боли наиболее характерны для пациенток с ЭМ тазовой брюшины, яичников, маточных труб, ректовагинальной перегородки. Эти постоянные тазовые боли не изменяются под влиянием часто необоснованно проводимой противовоспалительной и антибактериальной терапии, они усиливаются при половом акте и во время менструации, часто делая женщину нетрудоспособной. Боли во время сексуальных контактов (диспареуния) зачастую заставляют пациентку избегать половой жизни. Они характерны для ретроцервикального ЭМ.

ЭМ матки в основном проявляется нарушениями менструального цикла, зачастую приводя к выраженной анемизации пациентки вследствие гиперполименореи. Весьма характерным симптомом у таких больных являются кровяные мажущие выделения из половых путей “шоколадного” цвета за 1–2 дня до начала менструации. Подобные выделения также могут быть в конце менструации. Связаны они с тем, что патологически измененный эндометрий в очагах более чувствителен к снижению концентрации прогестерона, вследствие чего он начинает “менструировать” немного раньше, а заканчивает позже, чем нормальный эндометрий.

Причинами бесплодия у женщин с ЭМ могут являться:

- нарушения гормональной регуляции (ановуляция, недостаточность функции желтого тела);
- спаечный процесс в малом тазу с поражением маточных труб;
- изменение эндометрия при ЭМ матки, в т. ч. с усилением местного синтеза простагландинов, препятствующих имплантации.

Соотношение первичного и вторичного бесплодия при ЭМ составляет 1 : 1. Фертильность в популяции больных ЭМ существенно ниже таковой у здоровых женщин.

Образование очага эндометриоидной ткани вызывает воспаление окружающих тканей. Это приводит к формированию рубцовой ткани, что является частью процесса заживления. При контакте воспаленных тканей между ними образуются рубцовые спайки, которые могут быть тонкими, прозрачными либо толстыми, грубыми и плотными. В некоторых случаях спаечный процесс в полости таза может быть настолько сильно выражен, что все органы таза как бы “фиксированы” в одном положении. Подобно ЭМ спайки сами по себе вызывают боль. Причиной боли при спайках является то обстоятельство, что они могут пережимать определенные органы, кровеносные сосуды. Спайки могут стать причиной некоторых осложнений, таких как кишечная непроходимость при защемлении спайкой петли кишки или трубное бесплодие при пережатии маточной трубы.

Удельный вес перитонеальной формы бесплодия, возникшей вследствие ЭМ, достаточно велик. Принимая во внимание патогенез образования спаек, можно считать, что

повреждение ткани из-за ЭМ часто приводит к мобилизации иммунной защиты, а это ведет к немедленному формированию фиброзных соединений между близлежащими структурами, прикрывающими дефект брюшины. При нормальной фибринозной активности эти соединения лизируются в течение 72–96 часов после повреждения. Одновременно с этим клетки соединительной ткани (СТ) обеспечивают восстановление мезотелия – так, что через 5 дней после повреждения одноклеточный слой мезотелия покрывает поврежденную область независимо от размера дефекта. Однако если фибринолитическая активность брюшины подавлена, фибробласты будут мигрировать, пролиферировать и формировать фиброзные спайки с отложением коллагена и пролиферацией сосудов [3].

Под воздействием различных воспалительных, инфекционных и других заболеваний, а также оперативных вмешательств нарушается равновесие между фибринолитической и свертывающей системами на различных уровнях. Вследствие нарушения проницаемости стенок сосудов и капилляров происходит выпотевание компонентов крови во внесосудистое пространство, брюшную полость, синовиальные полости и другие области, где эти компоненты находиться не должны. Возникает коагуляция белков серозно-геморрагической жидкости с выпадением фибрина. Образование фибриновых сгустков на поверхности операционной раны физиологически необходимо для гемостаза и герметизации раны. В дальнейшем фибриновый матрикс становится основой для репаративного процесса в ране, в нем оседают фибробласты, формируются коллагеновые волокна, прорастают сосуды и формируется СТ. Однако при наличии некоторых факторов наблюдается чрезмерное выпадение фибрина, образование фибриновых сращений между органами брюшной полости, которые не лизируются, а преобразуются в фиброзные спайки.

Важную роль в формировании спаек играют гуморальные и клеточные факторы, к которым относятся иммунокомпетентные клетки, белки, медиаторы воспаления и биологически активные вещества. Ведущая роль в регуляции активности и синхронизации действия иммунокомпетентных клеток принадлежит растворимым факторам межклеточного взаимодействия – цитокинам. Они принимают участие в активации воспалительного процесса (провоспалительные цитокины), привлечении клеток (хемокины), регулируют рост, пролиферацию и дифференцировку клеток (ростовые факторы), останавливают воспаление (противовоспалительные цитокины). В настоящее время считают, что в формировании спаек перитонеальных органов участвуют провоспалительные цитокины интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α .

СТ составляет более 50 % массы тела, является составной частью всех органов и тканей, формируя вместе с кровью внутреннюю среду, через которую все структурные элементы получают питательные вещества и элиминируют продукты метаболизма. По мнению академика В.В. Серова, современный уровень исследований структуры и функции СТ свидетельствует о том, что практически невозможно назвать общепатологический процесс или нозологическую форму, при которых изменение СТ не играло бы той или иной роли. Наиболее изучены изменения СТ при заживлении ран, воспалении, склеротических и гранулематозно-фиброзных процессах, ревматических болезнях и костно-суставных заболеваниях.

В отличие от большинства дифференцированных тканей СТ сохраняет способность к регенерации и в зрелом возрасте. Вследствие этого она заполняет дефекты не только соединительнотканых, но и паренхиматозных органов (заместительная регенерация).

Одной из важных функций СТ является ограничение в организме инфекционных и других повреждающих факторов.

Анализируя СТ как функциональную систему, следует выделить следующие основные свойства, сочетание которых отличает ее от большинства других органных и тканевых систем организма: универсальность, специализация, многокомпонентность, полиморфизм клеточных систем, полифункциональность, высокая способность к адаптации и ауторегуляции.

В клинике до настоящего времени отсутствуют достаточно эффективные средства воздействия на гранулематозно-фиброзные, рубцовые, спаечные, анкилозирующие и подобные процессы. Ведутся поиски эффективных средств борьбы с гиперплазией (патологическим ростом) СТ. Наиболее эффективно применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, но их применение ограничено из-за широкого спектра побочных эффектов (угнетение костномозгового кроветворения, снижение иммунной защиты и т. д.).

В связи с тем, что при гиперплазии СТ усиливается синтез компонентов матрикса (гликозаминогликанов), наиболее универсальным средством воздействия на эту патологию является фермент гиалуронидаза. Под влиянием гиалуронидазы в результате деполимеризации матрикса СТ гликозаминогликаны теряют одно из своих основных свойств – вязкость, и в результате повышаются проницаемость тканевых барьеров, эластичность рубцовой ткани, усиливается рассасывание спаек. Препараты на основе фермента гиалуронидазы (например, Лидаза) применяются в гинекологической практике более 40 лет, но, несмотря на их патогенетическое действие, они малоэффективны, поскольку фермент быстро инактивируется многочисленными (их более 80) ингибиторами сыворотки крови.

С 2005 г. в клинической практике стал применяться новый ферментный препарат Лонгидаза (гиалуронидаза + азоксимера бромид), который представляет собой фермент гиалуронидазу, конъюгированную с высокомолекулярным носителем (активированным производным N-оксида полиэтиленпиперазина). Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию действия. Лонгидаза (в отличие от нативного фермента гиалуронидазы) благодаря носителю способна связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа – активаторы свободно-радикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена, и тем самым способна подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов СТ. Политропные свойства препарата Лонгидаза (ферментативные, антиоксидантные, противовоспалительные) реализуются в выраженном противofiброзном действии [1, 2].

Опубликованы положительные результаты клинических исследований применения Лонгидазы в комплексной терапии патологических изменений эндометрия, при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза и лечении спаечного процесса в малом тазу [3–6].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения Лонгидазы по сравнению с препаратом Лидаза в виде курса гидротубаций в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов (ХВЗВПО) женщин с различными формами ЭМ, осложненного спаечным процессом со стороны органов малого таза и трубно-перитонеальным бесплодием.

Гидротубация широко применяется в гинекологии для диагностики и лечения трубного бесплодия. С лечебной целью в маточные трубы вводят антибиотики, кортикостероиды, ферменты поджелудочной железы, Лидазу и другие лекарственные средства, обладающие противовоспалительным или рассасывающим действием. Препарат Лонгидаза для инъекций в дозе 3000 МЕ в соответствии с инструкцией по применению растворяют в стерильном растворе прокаина (0,5–0,25 %) или изотоническом растворе натрия хлорида.

Материал и методы

В исследование были включены 50 женщин в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст – $27,4 \pm 2,1$ года). Комплексное обследование включило опрос, общий и гинекологический осмотры, применение лабораторных и инструментальных методов диагностики воспалительных заболеваний, в т. ч. общеклинические и иммунологические исследования, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистеросальпингографию. Все исследования проведены до начала лечения и после его окончания.

Характерными для большинства обследованных пациенток с обострением ХВЗВПО являлись следующие особенности: высокая частота инфекционных заболеваний в детском и пубертатном возрасте; длительность заболевания больше года; нерациональное использование методов контрацепции; нарушение специфических функций женского организма (менструальной, детородной); наличие сочетанной гинекологической патологии.

Общее состояние больных на момент начала терапии лечащий врач оценивал как удовлетворительное. Основными жалобами пациенток при поступлении в стационар были боли различной локализации и интенсивности, социальный дискомфорт, общая слабость, диспареуния и дизурические расстройства.

При определении тканевых цитокинов в слизи цервикального канала у 90 % пациенток выявлено повышение уровней циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК; с 3 и 4 % полиэтиленгликолем [ПЭГ]), что сопоставимо с литературными данными, свидетельствующими о значительном возрастании этих показателей и повышении уровня продукции указанных цитокинов макрофагами у женщин с обострением ХВЗВПО. С учетом высокого риска спайкообразования при данных заболеваниях можно утверждать, что повышенная продукция иммунных комплексов коррелирует с возрастанием числа спаек и степени тяжести спаечного процесса.

Для проведения сравнительного исследования методом случайной выборки были сформированы две группы больных, сопоставимых по возрасту, длительности заболевания и клинической картине обострения ХВЗВПО.

В 1-ю группу вошли 25 больных с длительностью заболевания от года до 7 лет, которым провели базисную антибактериальную терапию в сочетании с Лонгидазой. Пациентки этой группы получали Лонгидазу для инъекций по 3000 МЕ в виде курса гидротубаций через день, курсовая доза Лонгидазы составила 21 000 МЕ.

Во 2-ю группу были включены 25 пациенток с длительностью заболевания от года до 9 лет, которым проведена базисная антибактериальная терапия в сочетании с гидротубациями Лидазой по 64 ЕД. Помимо вышеперечисленного также применяли немедикаментозные методы лечения с использованием перформированных физических факторов. Для улучшения гемодинамики и достижения болеутоляющего эффекта использованы диадинамические токи. При выраженном спаечном процессе в малом тазу

применен ультразвук в импульсном режиме, который оказывал фибринолитический эффект, а также десенсибилизирующее и вазотропное действия.

Результаты исследования

Мы установили, что комплексная терапия пациенток, получавших Лонгидазу на фоне стандартной антибактериальной терапии, приводит к более быстрому исчезновению основных клинических симптомов по сравнению с больными, получавшими Лидазу. Это проявлялось улучшением общего самочувствия, исчезновением болевого синдрома или уменьшением его интенсивности.

Местные и общие клинические симптомы после проведенной комплексной терапии пациенток 1-й группы (Лонгидаза) исчезли практически полностью, тогда как во 2-й группе (Лидаза) у трети пациенток сохранились боли, у 2 – дизурические расстройства и у 5 – диспареуния.

После проведенного лечения у пациенток 1-й группы в 100 % случаев выявлена нормализация уровней ЦИК с 3 и 4 % ПЭГ, тогда как у больных 2-й группы положительная динамика наблюдалась только в 20 % случаев.

При проведении гистеросальпингографии проходимость одной или двух маточных труб имели до лечения 50 и 62 % пациенток в 1-й и 2-й группах соответственно, а окклюзия обеих маточных труб отмечена у 20 и 25 % женщин. Окклюзия обеих маточных труб после лечения отмечена только у одной пациентки, получавшей Лонгидазу. Во 2-й группе этот показатель остался неизменным (6 пациенток). Полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности Лонгидазы.

При лечении препаратом Лонгидаза за период наблюдения отмечено наступление четырех беременностей. Все беременности наблюдали до родоразрешения. Не было отмечено отрицательного влияния проведенного лечения на мать и плод. В группе пациенток, получавших Лидазу, беременностей не было.

Терапевтическая эффективность комплексной терапии с применением Лонгидазы больными со спаечным процессом при различных формах ЭМ определялась динамикой диагностических критериев (клинических и лабораторных), состоянием СТ, а также параметрами иммунитета.

Во время дальнейшего наблюдения в течение 6–12 месяцев у пациенток, получавших комплексную терапию с применением Лонгидазы, восстановились секреторная, менструальная и репродуктивная функции.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об эффективности применения Лонгидазы пациентками со спаечным процессом в малом тазу на фоне различных форм ЭМ с целью уменьшения степени выраженности спаечного процесса, а также восстановления проходимости маточных труб при трубно-перитонеальном бесплодии, коррекции воспалительных нарушений и профилактики развития прогрессирующего фиброзного процесса.

Подписка