

# Ферментные препараты в лечении воспалительных заболеваний у женщин (клинические наблюдения)

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Ферментные препараты в лечении воспалительных заболеваний у женщин (клинические наблюдения) // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № %. С. %-%. DOI 10.33978/2307-3586-2019-16-%-%-^

Воспалительные заболевания органов малого таза занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний. Формирование хронического воспаления уже после элиминации возбудителя в конечном итоге приводит к снижению фертильности, развитию синдрома хронической тазовой боли и риска повторных эпизодов воспалительных заболеваний органов малого таза. Неинфекционные причины воспаления чаще всего ассоциируются с эндометриозом, также связанным со снижением фертильности и развитием синдрома хронической тазовой боли. Одна из причин негативных исходов воспаления – спаечный процесс в малом тазу. Следовательно, предотвращение развития спаек – необходимый компонент лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний, связанных с воспалением. Среди различных методов профилактики спайкообразования заслуживает внимания ферментная терапия, направленная на активизацию фибринолиза. В статье представлены два клинических наблюдения использования бовгиалуронидазы с целью улучшения клинических исходов течения заболеваний, ассоциированных с высоким риском развития спаечного процесса.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз, воспаление, спаечный процесс, хроническая тазовая боль, бесплодие, бовгиалуронидаза

## Введение

Гинекологическая заболеваемость, связанная с воспалением как инфекционного, так и неинфекционного происхождения, не имеет тенденции к снижению [1, 2]. Причиной тому служат многие обстоятельства. Несвоевременно диагностированные и недолеченные инфекционные воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), социальные и медицинские факторы, способст-

вующие повышению распространенности эндометриоза, его поздняя диагностика – все это способствует развитию вторичных иммунных нарушений, которые лежат в основе хронической тазовой боли и снижения фертильности [3, 4].

Несмотря на то что избыточное воспаление свойственно большому числу патологических процессов в репродуктивной системе, в качестве первопричины каскада негатив-

ных эффектов оно рассматривается при хронических ВЗОМТ и эндометриозе. Морфофункциональные изменения эндометрия, формируемые неспецифическим воспалением и препятствующие нормальной имплантации и плацентации, чаще всего становятся причиной бесплодия или привычного выкидыша при указанных заболеваниях [5–7]. Хроническая активация клеточных и гуморальных воспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина, что формирует соединительнотканые фиброзные спайки [8]. В свою очередь спаечный процесс не только вносит дополнительный вклад в патогенез бесплодия, но и усугубляет выраженность болевых симптомов, сопровождающих избыточную воспалительную реакцию в брюшной полости [9]. Клиническая картина хронических ВЗОМТ и эндометриоза не отражает глубину структурных и функциональных изменений тканей [7, 10]. На основании жалоб, данных осмотра и результатов лабораторно-инструментальной диагностики можно только косвенно судить о выраженности воспаления и риске развития спаечного процесса. Между тем эффективность терапии и достижение ее клинически значимых результатов напрямую зависят от того, удастся ли завершить персистирующую воспалительную ре-



акцию и предотвратить развитие спаек. Это актуализирует поиск новых ресурсов, которые способны оптимизировать лечение заболеваний, ассоциированных с патологическим воспалением.

### Клинический случай 1

Пациентка, 29 лет, обратилась к гинекологу с жалобами на боли внизу живота и в пояснице, интенсивность которых прогрессивно нарастала в течение двух дней. Болевые симптомы низкой/умеренной интенсивности периодически беспокоят женщину на протяжении четырех лет.

#### Анамнез

В анамнезе детских инфекций и хронических заболеваний нет.

Менструации с 13 лет, установились сразу, регулярные, по пять дней через 28 дней, умеренные по кровопотере, безболезненные. С 24 лет после самопроизвольного выкидыша они стали более болезненными и продолжительными (до восьми-девяти дней) за счет кровомазанья в последние дни, с периодическим появлением межменструального кровомазанья. Боль умеренной интенсивности обычно возникала к концу первого дня менструации, купировалась нестероидными противовоспалительными средствами. Последняя менструация началась 11 дней назад, скудные кровянистые выделения сохранялись до момента обращения. Боль, стихнувшая после приема нестероидных противовоспалительных средств, возобновилась на девятый день менструации и нарастала до момента обращения к врачу.

Половая жизнь с 19 лет, в браке с 23 лет. В настоящее время беременность не планирует, контрацепцию не использует.

В 22 года перенесла искусственный аборт на сроке беременности пять недель, выполненный медикаментозным способом.

В 24 года беременность завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке 15–16 недель на фоне острого инфекционного заболевания дыхательных путей. По результатам морфологического исследования удаленных из матки тканей диагностирован гнойный децидуит.

Микробиологическое исследование показало хламидийную инфекцию. После инструментального удаления остатков плодного яйца в стационаре получила комплексную антибактериальную и противовоспалительную терапию. По окончании лечения в течение шести месяцев применяла комбинированную гормональную контрацепцию. Во время приема контрацептивных средств чувствовала себя хорошо, но после их отмены ввиду планирования беременности стала замечать болезненность и увеличение продолжительности менструации. В течение года дважды обращалась к врачу из-за появления тазовых болей, не связанных с менструацией, получала амбулаторно антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия с положительным эффектом. Тем не менее полного купирования болевых симптомов не наблюдалось. В течение года после отмены контрацепции беременность не наступала, после чего было инициировано обследование супружеской пары на предмет бесплодия. В результате установлен трубный фактор бесплодия и предложено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). В 27 лет после успешного выполнения ЭКО и переноса эмбриона наступила преждевременными родами на сроке 34 недели. По поводу послеродового эндометрита получала антибактериальную терапию в стационаре. Грудью не кормила. Менструации возобновились через два месяца после родов. Их характер в целом не изменился, но боль в нижних отделах живота и пояснице стала беспокоить чаще и не только в дни менструации.

#### Результаты обследования

При обращении общее состояние удовлетворительное. Температура тела – 37,1 °С, частота дыхательных движений – 15 в минуту, частота сердечных сокращений – 80 уд/мин, артериальное давление – 123/80 мм рт. ст. Кожные покровы чистые, несколько бледные. Признаков заболеваний нервной, эндокринной, кровеносной, дыхательной, мочевыделительной, костно-мышечной систем и желудочно-кишечного трак-

та не обнаружено. Живот не вздут, равномерно участвует в акте дыхания, безболезненный при наружной пальпации.

Данные гинекологического осмотра: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. Слизистая оболочка влагалища умеренно гиперемирована, отделяемое обильное, мутное, желтоватого цвета. Шейка матки цилиндрической формы, с явлениями цервицита. Тело матки отклонено кпереди, плотное, ограничено в подвижности, тракции за шейку матки болезненны. Придатки с обеих сторон отечные, болезненные при пальпации. Параметрии не инфильтрированы, патологических образований в малом тазу нет. Во время осмотра проведен забор отделяемого половых путей для микробиологической диагностики. По полученным через двое суток результатам обследования в отделяемом влагалища, окрашенном по граму, обнаружено повышенное (15–20 в поле зрения) число лейкоцитов, соотношение лейкоцитов к эпителиальным клеткам более чем 1:1, число лактобактерий резко снижено, микрофлора смешанная. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени ДНК облигатные патогены не выявлены, состояние биоценоза влагалища оценено как выраженный аэробно-анаэробный дисбиоз. Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза структурных изменений не обнаружило. Присутствуют косвенные признаки эндометрита и спаечного процесса в малом тазу.

#### Диагноз

На основании проведенного обследования выставлен клинический диагноз: обострение хронического воспалительного заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингит), смешанный (неспецифический) вагинит, спаечный процесс в малом тазу.

#### Лечение

Учитывая общее удовлетворительное состояние пациентки и среднетяжелое течение заболевания, было принято решение об амбулаторном

наблюдении и лечении. Эмпирическая антибиотикотерапия (до получения результата микробиологического исследования) включала цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно, доксициклин 100 мг внутрь дважды в день в течение 14 дней, метронидазол 500 мг внутрь дважды в день в течение 14 дней. Для лечения вагинита назначен хлоргексидин в виде вагинальных суппозиторий курсом семь дней с последующим восстановлением лактобациллярной микрофлоры с помощью вагинального введения молочной кислоты. Для купирования тазовой боли рекомендован препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств. С целью профилактики образования спаек пациентке рекомендовано лекарственное средство Лонгидаза (бовигиалурионидаза азоксимер) 3000 МЕ в сутки в виде ректальных суппозиторий по одному суппозиторию один раз в день через два дня (интервал между применением препарата 72 часа) общим курсом десять введений.

Повторный визит к врачу был запланирован через три дня или ранее, если самочувствие ухудшится. Пациентка пришла на прием в намеченное время и сообщила об улучшении самочувствия и существенном снижении выраженности боли. При осмотре все основные показатели жизнедеятельности были в пределах нормы, отмечена положительная динамика гинекологического статуса. Рекомендовано продолжить назначенную терапию. Следующий визит состоялся через неделю после начала лечения, при опросе и обследовании имела место положительная динамика. По окончании курса антибиотикотерапии самочувствие женщины хорошее, жалоб нет, по данным осмотра, патологических изменений со стороны органов малого таза не выявлено за исключением сохранения ограниченной подвижности тазовых органов. Курс применения препарата Лонгидаза продлен до 20 ректальных введений.

В течение года дальнейшего наблюдения пациентка сообщала об улучшении характера менструального

цикла: сокращении менструации до семи-восьми дней, снижении интенсивности боли, по поводу которой она уже не принимает нестероидные противовоспалительные средства. В ее планах – беременность с помощью ЭКО.

#### Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует формирование хронического ВЗОМТ после перенесенного инфицированного выкидыша и хламидийной инфекции. В клинической картине у пациентки отмечались характерные признаки заболевания: дисменорея, удлинение менструальных кровотечений, межменструальные кровотечения, рецидивы (обострения) ВЗОМТ [1, 3, 7, 11]. Ассоциация дисменореи и аномальных маточных кровотечений с ВЗОМТ в данном случае очевидна ввиду их причинно-следственной связи с инфекционным поражением. Но эти симптомы были недооценены как самой пациенткой, так и лечащим врачом. Из-за желания забеременеть женщина не обращала внимания на нарушения менструального цикла и за год ожидания беременности обращалась к врачу только по поводу эпизодов усиления болей, вызванных обострением хронического воспаления. Очевидно, что причиной двух эпизодов подострых ВЗОМТ была условно патогенная микрофлора влагалища – подобное «смещение акцента» с облигатных патогенов типа *Chlamydia trachomatis* на условно патогенные микроорганизмы характерно для хронического незавершенного воспаления, нарушающего иммунный ответ на инфекцию [12]. Стандартный вариант лечения ВЗОМТ предусматривает прием антибиотиков при каждом остром (первом или повторном) эпизоде [1, 3, 13]. Антибиотикотерапия у небеременных женщин назначается эмпирически (до получения результатов микробиологического исследования) и проводится амбулаторно при легком и среднетяжелом течении заболевания в отсутствие подозрения на острую хирургическую патологию. Обязательно применение лекарственных средств, спектр

антимикробной активности которых включает *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, а также препаратов, направленных на элиминацию анаэробной инфекции.

В представленном клиническом наблюдении пациентка дважды получала такую терапию по поводу обострения хронического ВЗОМТ. Можно ли считать это лечение адекватным с позиций купирования эпизодов острых/субклинических ВЗОМТ? Несомненно, можно. Но в долгосрочной перспективе использование только антибиотиков оказывается недостаточно эффективным при явной персистенции воспалительной реакции, поскольку элиминация инфекционного агента не решает задачи лечения хронического воспаления и предотвращения образования спаек [14, 15].

В реализации спаечного процесса принимает участие патологическое распределение коллагенов 1, 3 и 4-го типа, отражающее перестройку компонентов внеклеточного матрикса и их регуляторов при персистирующем воспалительном повреждении [16]. В качестве триггера стромальных изменений, в норме определяемых триадой «лимфоцит – макрофаг – фибробласт», выступает непосредственно очаг воспаления. Развитие продуктивной фазы воспаления связано со стимуляцией фибробластов продуктами деструкции соединительной ткани и цитокинами, синтезируемыми макрофагами. Продолжительное хроническое воспаление запускает универсальный процесс фиброза, основу которого составляют накопление протеинов внеклеточного матрикса и уплотнение соединительной ткани с формированием рубцовых изменений. Избыточное отложение фибрина ведет к гемодинамическим нарушениям и морфологическим изменениям стромы с нарушением функции органов и тканей. В данном клиническом наблюдении негативным исходом течения хронического ВЗОМТ стало трубное бесплодие [17].

Ответственность за этот неблагоприятный исход следует разделить между медиками и самой пациенткой. Мотивированная на скорейшее достижение беремен-





ности женщина категорически отказывалась от физиолечения, которое могло бы улучшить результаты терапии, но было связано с отсрочкой планирования беременности. Альтернативного решения вопроса улучшения исходов лечения врачами предложено не было.

После родов (возможно, преждевременные роды и послеродовый эндометрит стали результатом не полностью вылеченной до беременности вагинальной инфекции) симптомы хронического ВЗОМТ (боль и нарушения менструального цикла) вернулись. Очередное обострение стало поводом для обращения к врачу, но на текущий момент приоритетом пациентки было не восстановление фертильности, а улучшение качества жизни. В третьем эпизоде также проводилась антибиотикотерапия широкого спектра действия в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [1, 13], но вместе с тем было предложено лечение, направленное на предотвращение дальнейших рецидивов ВЗОМТ. Во-первых, в комплекс лечебных мероприятий была включена терапия вагинита с помощью антисептического средства [18, 19]. Следует принимать во внимание, что системная антибиотикотерапия, используемая при ВЗОМТ, не служит средством лечения вульвовагинальной инфекции. Оптимальным вариантом терапии неспецифического вагинита при назначении оральных антибиотиков широкого спектра действия являются антисептики, в частности хлоргексидин. Во-вторых, у женщины с подтвержденным спаечным процессом в малом тазу, результатом которого стала непроходимость маточных труб, необходимо предусмотреть терапию, направленную на профилактику персистенции воспаления и образования спаек [20]. При этом можно ожидать, что данные лечебные мероприятия будут полезны в облегчении боли и предотвращении прогрессирования вторичных повреждений ткани, что позволит уменьшить риски неудач программ ЭКО и развития синдрома хронической тазовой боли. Следует упомянуть положительные свойства комбинированных

оральных контрацептивов в контексте купирования боли и аномальных маточных кровотечений [21]. У нашей пациентки в анамнезе также отмечено позитивное влияние этих препаратов на характеристики менструального цикла при их использовании после инфицированного выкидыша. Однако в данном случае пациентка не нуждается в контрацепции, и в частности в применении комбинированных оральных контрацептивов, по причине установленной непроходимости маточных труб. Физические методы лечения тоже оказались неприемлемыми, поскольку женщина не могла выделить время на посещение поликлиники из-за маленького ребенка.

В качестве метода профилактики образования спаек и повышения эффективности лечения была выбрана ферментная терапия препаратом Лонгидаза, назначенным одновременно с антибиотиками. Нужно отметить, что применение ферментных препаратов хорошо сочетается с любыми терапевтическими стратегиями, а поэтому может считаться не альтернативным, а вспомогательным методом лечения хронических воспалительных заболеваний.

При инициации антибиотикотерапии встает вопрос об обеспечении ее максимальной доступности. Очаг повреждения, в том числе инфекционный, ограничивается в пределах здоровых тканей с помощью отложения фибрина в процессе локальной воспалительной реакции [22]. Но данный по сути защитный эффект мешает проникновению антибиотиков и осуществлению их бактерицидного действия. Поэтому подавление избыточного роста соединительной ткани следует считать одной из первоочередных задач лечения ВЗОМТ.

Не допустить гиперплазию соединительной ткани можно с помощью деполимеризации внеклеточного матрикса ферментами типа гиалуронидазы, расщепляющей основной компонент межклеточного вещества – гиалуроновую кислоту. Это мукополисахарид, в состав которого входят ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота, цементирующий

компонент соединительной ткани. Действие гиалуронидазы сводится к распаду гиалуроновой кислоты на составные компоненты с одновременным уменьшением ее вязкости. Это повышает тканевую и сосудистую проницаемость, облегчает диффузию жидкостей в межклеточном пространстве.

Терапевтический эффект большинства ферментных препаратов невысок из-за их нестабильности и быстрого разрушения в биологических средах, пирогенности, токсичности при парентеральном введении и антигенной чужеродности организму. Стабилизация фермента и улучшение его фармакологических характеристик достигнута путем создания конъюгата гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азоксимера бромидом, благодаря чему гиалуронидаза приобрела пролонгированную термостабильную форму, устойчивую к денатурации и действию ингибиторов. Важно, что фармакологический носитель обладает собственной биологической активностью, выступая как иммуномодулятор, детоксикант и антиоксидант с противовоспалительными свойствами. Бовгиалуронидаза азоксимер проявляет противомфиброзные свойства, ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления, повышает гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. Ферментный компонент препарата решает две важные задачи лечения ВЗОМТ: улучшает проницаемость тканей для антибиотиков и предупреждает избыточное отложение фибрина с исходом в склероз ткани [23]. Вместе с биологически активным носителем азоксимером бовгиалуронидаза становится, таким образом, многофункциональным лекарственным средством, способным подавлять острую фазу воспаления, предотвращать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза ткани. Сравнительные исследования эффектов препарата Лонгидаза в комплексной терапии хронического эндометрита, со-

провожающегося образованием внутриматочных сращений, показали противоспаечное действие лекарственного средства при использовании его после разрушения внутриматочных синехий [24]. Доклинические испытания препарата Лонгидаза продемонстрировали его высокую безопасность: отсутствие антигенных свойств, аллергизирующего, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия. Учитывая возможность повышения проникновения препарата в очаг воспаления, лечение препаратом Лонгидаза целесообразно начинать совместно с курсом антибиотиков, назначая один раз в сутки с интервалами в два-три дня (возможно сокращение интервалов в начале терапии в зависимости от тяжести течения заболевания). Применение препарата Лонгидаза одновременно с антибиотиками увеличивает микробиологическую эффективность последних. Сравнение результатов лечения больных хроническим эндометритом в период инфекционного обострения с помощью антибактериальной терапии или комплексного лечения с препаратом Лонгидаза показало, что микробный пейзаж цервикального канала и полости матки достоверно отличался, характеризуя лучший микробиологический исход у больных, получивших комплексную терапию [25]. Но был достигнут главный ожидаемый результат использования данного лекарственного средства – долгосрочная ремиссия хронического ВЗОМТ с редукцией симптомов нарушений менструального цикла и тазовой боли.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует правомерность выбранной тактики ведения пациентки с хроническим ВЗОМТ. Поставленные задачи в виде улучшения качества жизни и снижения частоты повторных эпизодов урогенитальной инфекции (рецидивов ВЗОМТ) были выполнены. Ферментная терапия значительно повысила эффективность стандартного курса антибиотиков и снизила интенсивность воспалительной реакции, что выразилось в улучше-

нии характеристик менструального цикла и существенном уменьшении боли.

### Клинический случай 2

Пациентка, 27 лет, предъявляет жалобы на отсутствие беременности в течение года регулярной половой жизни без применения контрацепции.

#### Анамнез

Наследственность неотягощена. В анамнезе детские инфекции, рецидивирующий цистит.

Менструации с 12 лет, установились сразу, по пять-шесть дней через 26–28 дней, умеренные по кровопотере, болезненные с менархе. В настоящее время боль появляется за два-три дня до начала менструального кровотечения, достигает максимума на первый-второй день менструации, исчезает на четвертый день. В середине менструального цикла также возникают болезненные ощущения, иногда в сопровождении скудных сукровичных выделений. Интенсивность боли пациентка оценивает на 4–5 баллов по визуальной аналоговой шкале, во время менструации выраженность симптома может достигать уровня 8 баллов. Для облегчения боли пациентка принимает нестероидные противовоспалительные средства.

Половая жизнь с 20 лет, регулярная. Периодически отмечает болезненность при половом акте. Ранее использовала барьерную контрацепцию, на протяжении года от беременности не предохраняется.

#### Результаты обследования

По данным гинекологического осмотра, наружные половые органы сформированы правильно, оволощение по женскому типу. Слизистая оболочка влагалища нормальной окраски, складчатость выражена. Шейка матки субконической формы, с эктопией цилиндрического эпителия. Тело матки отклонено кзади, плотное, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненна. Выделения из половых путей светлые.

Спермограмма супруга: нормозооспермия.

Инфекционный и цитологический скрининг не выявил патологических изменений.

При трансвагинальном ультразвуковом исследовании органов малого таза патологических образований не обнаружено, присутствуют косвенные признаки спаечного процесса.

#### Диагноз

С учетом хронической тазовой боли, регулярного менструального цикла и жалоб на бесплодие пациентке поставлен предварительный диагноз «наружный генитальный эндометриоз», и принято решение о проведении лапароскопии.

При визуальном осмотре органов малого таза обнаружены многочисленные поверхностные очаги эндометриоза в дугласовом пространстве и на обоих яичниках, а также тонкие спайки, частично облитерирующие позадидматочное пространство и вовлекающие в себя яичники и маточные трубы (менее 1/3 поверхности придатков с каждой стороны). Выполнены рассечение спаек, резекция гетеротопий в дугласовом пространстве, сальпингоовариолизис, удаление эндометриоидных очагов на яичниках с помощью углеродного лазера. Морфологическое исследование иссеченных очагов подтвердило эндометриоз.

Клинический диагноз: наружный генитальный эндометриоз II степени распространения; бесплодие первичное; хроническая тазовая боль.

#### Лечение

Принимая во внимание спаечный процесс, непосредственно после лапароскопии пациентке назначена ферментная терапия препаратом Лонгидаза 3000 МЕ в сутки. Сначала в виде внутримышечных инъекций, содержащих необходимую дозу активного вещества в 2 мл 2%-ного раствора лидокаина. После выписки из стационара – в виде ректальных суппозиторий по одному суппозиторию в день через два дня (интервал между применением препарата 72 часа). Общий курс – 20 инъекций/свечей. Пациентке рекомендовано также введение дидрогестерона



20 мг/сут на 14-й день менструального цикла вплоть до начала очередной менструации. Пациентка была предупреждена, что в случае задержки менструации ей надо сделать тест на беременность и при его положительном результате продолжить использование дидрогестерона, а при отрицательном – отменить препарат до следующей середины цикла. Планировалось, что курс лечения прогестагеном составит шесть месяцев. Если в течение этого срока беременность не наступит, пациентке нужно будет обратиться к врачу для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. На протяжении всего периода ожидания беременности женщине рекомендовалось принимать витаминно-минеральный комплекс. Через четыре месяца пациентка пришла на прием, чтобы сообщить врачу о задержке менструации и положительном тесте на беременность. Применение прогестагенной терапии продолжено. В последующем при ультразвуковом исследовании констатируется развивающаяся беременность.

### Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует характерную картину наружного генитального эндометриоза, ассоциированного с бесплодием и тазовой болью. Анамнестические данные о дисменорее с менархе и прогрессировании тазовой боли сразу позволяют заподозрить эндометриоз. Существовал ли он изначально или развивался по мере становления менструальной функции, судить трудно. Генетическая предрасположенность, обуславливающая «агрессивное» поведение клеток эндометрия и «вялый» ответ системного иммунитета, на фоне избыточного воспаления [2] и активного неопластического процесса [26] приводит к тому, что у 10–20% женщин заброс менструальной крови в брюшную полость или иное проникновение эндометриальных клеток в чужую среду завершается эндометриозом.

Идиопатическая дисменорея и дисменорея, связанная с эндометриозом, клинически трудно различимы. Но у данной пациентки характери-

стика болевых симптомов склоняет чашу весов в сторону эндометриоза [27]. Прежде всего болевые симптомы не могут считаться дисменореей, поскольку появляются не только в связи с менструацией. Нециклическая тазовая боль в сочетании с диспареунией и менструальной болью дает возможность говорить о хронической тазовой боли, которая определяется как боль в нижних отделах живота и спины продолжительностью не менее двух недель каждого месяца в течение шести и более месяцев [28]. Формирование синдрома хронической тазовой боли происходит в течение относительно длительного периода времени в результате периферической и центральной сенситизации нервной системы [28]. Постоянные сигналы о наличии повреждения вовлекают в процесс воспаления и сенсибилизируют нервные окончания. Это приводит к развитию аллодинии, при которой неболевые сигналы ощущаются как боль, например нормальные маточные сокращения – как резко болезненные, и гипералгезии, при которой в качестве боли воспринимаются подпороговые болевые сигналы.

Сенсибилизация центральной нервной системы связана с аномальной модуляцией боли [28, 29]. В результате центральной сенситизации болевая зона выходит за пределы первичного очага повреждения. Одновременно нарушение активности антиноцицептивной системы поддерживает статус хронической боли и служит механизмом формирования поведенческих и эмоциональных расстройств, тревоги и депрессии.

Бесплодие, второй по частоте симптом генитального эндометриоза, вызвано хроническим воспалением, нарушающим состав интрафолликулярной, перитонеальной жидкости, и морфофункциональными изменениями эндометрия [30, 31]. Эти аномалии негативно воздействуют на жизнеспособность гамет, процессы оплодотворения и имплантации. Одновременно спайкообразование, провоцируемое воспалительным статусом в полости малого таза, нарушает топографическую анатомию

тазовых органов, внося дополнительный вклад в снижение фертильности.

Тактика ведения пациентки с бесплодием и хронической тазовой болью предусматривает выполнение лапароскопии на первом этапе обследования ввиду высокой вероятности наличия эндометриоза [32, 33]. Все обнаруженные во время лапароскопии очаги эндометриоза должны быть удалены, поскольку это повышает частоту наступления беременности и ослабляет выраженность болевых симптомов [34]. Вместе с тем следует принимать во внимание роль спаечного процесса как в снижении фертильности, так и в формировании хронической тазовой боли [35], а кроме того, риск повышенного образования спаек в результате хирургической интервенции [9].

Риск спайкообразования высок при любой гинекологической операции, но заболевания, сопровождающиеся избыточным воспалением, практически неизбежно связаны с послеоперационным спаечным процессом [36]. В данном клиническом наблюдении ультразвуковое исследование демонстрирует косвенные признаки спаек в малом тазу еще до хирургического вмешательства, что необходимо учесть в планировании раннего послеоперационного ведения пациентки.

Профилактика спайкообразования входит в программу любого оперативного лечения и может варьироваться в разных областях хирургической практики [37]. Предотвращение развития послеоперационного спаечного процесса у больных эндометриозом возможно с помощью многих методов, включая противоспаечные барьеры, противовоспалительные средства и гормональную терапию [20, 38–42]. Выбор профилактики спайкообразования определяется как интраоперационной ситуацией, так и общими задачами лечения. В частности, у данной пациентки во время операции были обнаружены множественные поверхностные имплантаты, но очагов глубокого инфильтративного эндометриоза не выявлено. В подобном случае использование



противоспаечных барьеров лишено смысла [43]. Послеоперационная гормональная терапия способна уменьшить риск прогрессирования спаечного процесса, но эффективность противовоспалительного действия гормонов зависит от режима их применения и доказана для аналогов гонадолиберина и непрерывного приема прогестинов [32]. В нашем случае пациентка планирует беременность, и, согласно существующим клиническим рекомендациям, ей необходимо предоставить возможность 6–12-месячного ожидания спонтанного зачатия после хирургического диагностирования и лечения эндометриоза [32]. Любая непрерывная гормонотерапия эндометриоза подавляет овуляцию и не должна назначаться при планировании беременности женщинам с на-

ружным генитальным эндометриозом II степени распространения.

В данном клиническом случае была выбрана тактика ожидания беременности при прогестагенной поддержке с единственно возможным вариантом профилактики прогрессирования спаечного процесса в виде применения препарата Лонгидаз. Результативность такого лечебного подхода доказало наступление клинической беременности через четыре месяца после проведенной операции.

### Заключение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют дополнительные возможности лечения заболеваний, связанных с хроническим воспалением и его негативными последствиями в виде об-

разования спаек. Необходимость профилактики спаечного процесса продиктована практическими задачами улучшения качества жизни и восстановлением фертильности больных хроническими ВЗОМТ или эндометриозом. Возможности ферментной терапии еще не до конца раскрыты. Проводятся исследования, позволяющие утверждать, что бовгиалурионидаза воздействует не только на межклеточный субстрат соединительной ткани, но и на бактериальные биопленки, нарушая их структуру и тем самым улучшая исходы антибиотикотерапии. Лонгидазу, препарат с доказанной эффективностью и высокой степенью безопасности, следует шире использовать при лечении гинекологических заболеваний, ассоциированных с воспалением. 📌

### Литература

- Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease // *Int. J. STD AIDS*. 2018. Vol. 29. № 2. P. 108–114.
- Lousse J.C., Langendonck A.V., Defrere S. et al. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease // *Front. Biosci*. 2012. Vol. 4. № 1. P. 23–40.
- Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Дворников А.С. Современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза: обзор литературы // *Гинекология*. 2016. Т. 18. № 3. С. 4–8.
- Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза // *Проблемы репродукции*. 2011. Т. 17. № 6. С. 78–81.
- Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2011. Vol. 66. № 5. P. 410–415.
- Smith M., Hagerty K.A., Skipper B., Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 // *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2010. Vol. 29. № 1. P. 44–50.
- Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // *Fertil. Steril*. 2011. Vol. 95. № 3. P. 1156–1158.
- Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики // *Проблемы репродукции*. 2009. Т. 15. № 3. С. 36–44.
- Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion // *Fertil. Steril*. 2013. Vol. 99. № 6. P. 1550–1555.
- Cicinelli E., Tinelli R., Lepera A. et al. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2010. Vol. 89. № 8. P. 1061–1065.
- Heller D.S. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 4. P. 412–415.
- Глухова Е.В., Шаховская И.Н. Микробиологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта при эндометрите // *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2011. № 1–2. С. 38–44.
- Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс, 2012.
- Шуришалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Гинекология*. 2012. Т. 14. № 2. С. 32–35.
- Roongsitthichai A., Srisuwatanasagul S., Koonjaenak S., Tummaruk P. Expression of cyclooxygenase-2 in the endometrium of gilts with different stages of endometritis // *J. Vet. Med. Sci*. 2011. Vol. 73. № 11. P. 1425–1431.
- Shavell V.I., Saed G.M., Diamond M.P. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development // *Reprod. Sci*. 2009. Vol. 16. № 7. P. 627–634.
- Coughlan C., Li T.C. An update on surgical management of tubal disease and infertility // *Obstet. Gynecol. Reprod. Med*. 2011. Vol. 21. № 10. P. 273–280.
- Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Неспецифические вульвовагиниты: возможности локальной терапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 36. С. 48–53.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD AIDS*. 2018. Vol. 29. № 13. P. 1258–1272.
- Diamond M.P., Wexner S.D., di Zereg G.S. et al. Adhesion prevention and reduction: current status and future recommendations of a multinational interdisciplinary consensus conference // *Surg. Innov*. 2010. Vol. 17. № 3. P. 183–188.



Счастье  
в продолжении!

## СОХРАНИТЕ СПОСОБНОСТЬ К МАТЕРИНСТВУ – НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ СПАЕК КАК МОЖНО РАНЬШЕ

Причиной женского бесплодия может стать спаечный процесс, развивающийся уже с 3-го дня воспаления в органах малого таза. Согласно современным клиническим рекомендациям при первых признаках ВЗОМТ необходимо включать препарат Лонгидаза® в схемы комплексной терапии вместе с антибактериальными препаратами.<sup>1-3</sup>



РУ: ЛС-000764 от 07.05.2010 г  
РУ: ЛСР-00294007 от 01.10.2007 г

- ❶ Препятствует развитию фиброза<sup>4</sup>
- ❷ Снижает выраженность спаечного процесса в 3-5 раз<sup>5</sup>
- ❸ Увеличивает эффективность комплексной терапии ВЗОМТ<sup>\*6</sup>
- ❹ Повышает шансы женщины на беременность в 3 раза<sup>\*\*5</sup>

Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

[www.longidaza.ru](http://www.longidaza.ru)

\* ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

\*\* При комплексном лечении тубо-перитонеального бесплодия.

1. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Манухина И.Б., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 461. 2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем: Руководство для врачей / Кисина В.И., Забиров К.И., Гущин А.Е.; под ред. Кисиной В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 219–220. 3. Акушерская агрессия, v.2.0/ Радзинский В.Е. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017; 257, 749. 4. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Современные взгляды на спаечные процессы в брюшной полости при тубо-перитонеальном бесплодии. Акушерство и гинекология, 2016; 11: 148–152. 5. Петрович Е.А., Манухин И.Б. Инновационный подход к лечению тубо-перитонеального бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010; 9 (6): 5–10. 6. Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. с соавт. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки. Гинекология. 2015; 17 (6).

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



21. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 11. № 1. P. 41–47.
22. Rizzo A., Spedicato M., Mutinati M. et al. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2010. Vol. 32. № 3. P. 481–494.
23. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // *Лечащий врач.* 2012. № 11. С. 35–40.
24. Царькова М.А., Семенцова Н.А. Новый подход к комплексной терапии патологии эндометрия // *Гинекология.* 2014. Т. 16. № 5. С. 47–50.
25. Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. и др. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки // *Гинекология.* 2015. Т. 17. № 6. С. 42–45.
26. Laschke M.W., Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 628–636.
27. Chapron C., Santulli P., Steuli I. et al. I065 Endometriosis: causes of pain // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 119. № S3. P. S177.
28. Gunter J. Neurobiology of chronic pelvic pain // *Chronic Pelvic Pain* / ed. by P. Vercellini. London: Blackwell Publishing, 2011. P. 1–6.
29. Craig K.D., Versloot J., Goubert L. et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms // *Pain.* 2010. Vol. 11. № 2. P. 101–108.
30. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y. et al. The association between endometriosis and chronic endometritis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 2. ID e88354.
31. Laganà A.S., Sturlese E., Retto G. et al. Interplay between misplaced Mullerian-derived stem cells and peritoneal immune dysregulation in the pathogenesis of endometriosis // *Obstet. Gynecol. Int.* 2013. Vol. 2013. ID 527041.
32. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. № 3. P. 400–412.
33. Richardson W.S., Stefanidis D., Chang L. et al. The role of diagnostic laparoscopy for chronic abdominal conditions: an evidence-based review // *Surg. Endosc.* 2009. Vol. 23. № 9. P. 2073–2077.
34. Duffy J.M., Arambage K., Correa F.J. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. CD011031.
35. Koninckx P.R., Corona R., Timmerman D. et al. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery // *J. Ovarian Res.* 2013. Vol. 6. № 1. ID 90.
36. Pados G., Venetis C.A., Almaloglou K., Tarlatzis B.C. Prevention of intraperitoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence // *Reprod. BioMed. Online.* 2010. Vol. 21. № 3. P. 290–303.
37. Kamel R.M. Prevention of postoperative peritoneal adhesions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 150. № 2. P. 111–118.
38. Ahmad G., Mackie F.L., Iles D.A. et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 7. CD001298.
39. Ahmad G., O'Flynn H., Hindocha A., Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 4. CD000475.
40. Aysan E., Bektas H., Ersoz F. et al. Effects of contractubex on the prevention of postoperative peritoneal adhesion // *J. Surg. Res.* 2010. Vol. 164. № 2. P. 193–197.
41. Imai A., Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 149. № 2. P. 131–135.
42. Pergialiotis V., Prodromidou A., Karampetsou N. et al. Ovarian suspension for adhesion prevention during laparoscopic excision of severe pelvic endometriosis and endometrioma excision: a systematic review // *Gynecol. Surg.* 2016. Vol. 13. № 4. P. 445–450.
43. Tulandi T., Closon F., Czuzoj-Shulman N., Abenhaim H. Adhesion barrier use after myomectomy and hysterectomy: rates and immediate postoperative complications // *Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 127. № 1. P. 23–28.

### Enzyme Preparations in the Treatment of Inflammatory Diseases in Women (Clinical Observations)

I.V. Kuznetsova, MD, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina V. Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

*Inflammatory diseases of the pelvic organs occupy one of the leading places in the structure of gynecological diseases. The formation of chronic inflammation after elimination of the pathogen in the final end leads to the decrease in fertility, the development of chronic pelvic pain syndrome and the risk of repeated episodes of the pelvic organs inflammatory diseases. Non-infectious causes of inflammation are most often associated with endometriosis, as well associated with decreased fertility and the development of chronic pelvic pain syndrome. One of the reasons for the negative outcomes of inflammation is the adhesive process in the pelvis. Therefore, the preventing the development of adhesions is the necessary component of the treatment of infectious and non-infectious diseases associated with inflammation. Among the various methods for prevention of adhesion formation deserving attention is enzyme therapy aimed at activation of fibrinolysis. The article presents two clinical observations of the use of bovyhialuronidaze in order to improve the clinical outcomes of diseases associated with the high risk of adhesions developing.*

**Key words:** inflammatory diseases of the pelvic organs, endometriosis, inflammation, adhesions, chronic pelvic pain, infertility, bovyhialuronidaze