

# Результаты применения препарата конъюгированной гиалуронидазы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

Профессор Ю. Э. Доброхотова, к.м.н. Л. А. Филатова, профессор И. И. Гришин

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Важная проблема гинекологии – воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), приводящие к нарушению репродуктивной функции женщин, в частности, к развитию спаечной болезни малого таза.

**Цель исследования:** изучение эффективности применения препарата Лонгидаза® в комплексной патогенетической терапии ВЗОМТ на базовом этапе лечения.

**Материал и методы:** 21 женщина репродуктивного возраста с ВЗОМТ. Всем женщинам было проведено базисное лечение. В комплексное лечение включался препарат Лонгидаза® в вагинальных суппозиториях 3000 МЕ 1 раз через 2 дня, курсом № 10, затем по 1 свече 1 раз в 5 дней (общая продолжительность составила 3 мес.). Наблюдение за пациентками проводилось 6 мес. Эффективность терапии определялась динамикой диагностических критериев (клинических и лабораторных), проводилось динамическое ультразвуковое исследование органов и сосудов малого таза.

**Результаты исследования:** во время наблюдения у пациенток, получавших комплексную терапию с применением Лонгидаза®, восстановились секреторная, менструальная функции. При доплерометрическом исследовании кровообращения в артериях малого таза отмечены положительная динамика характеристик кровотока и улучшение локальной микроциркуляции.

**Заключение:** исследование позволяет рекомендовать применение препарата Лонгидаза® на раннем этапе лечения для повышения клинической эффективности комплексного лечения ВЗОМТ в связи с его многогранным действием (противовоспалительным, микроциркуляторным и противофиброзным). Лекарственная форма препарата Лонгидаза® – свечи – обеспечивает местное применение в гинекологии, этот факт немаловажен для объяснения высокой эффективности препарата, в т.ч. в силу особенностей кровоснабжения органов малого таза. Препарат Лонгидаза® позволяет добиться повышения эффективности лечения и реабилитации пациенток с ВЗОМТ и рекомендуется нами для добавления к базовой терапии ВЗОМТ на раннем этапе (согласуется с федеральными руководствами врачей) для профилактики развития спаечной болезни при воспалительных процессах, уменьшения степени выраженности спаечного процесса, снижая риск формирования спаек и, как следствие, трубного и/или перитонеального фактора бесплодия.

**Ключевые слова:** спайки, воспалительные заболевания, трубно-перитонеальный фактор бесплодия, препарат конъюгированной гиалуронидазы, Лонгидаза®.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения препарата конъюгированной гиалуронидазы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // PMЖ. 2018. № 2. С. 1–№.

## ABSTRACT

The results of the use of conjugated hyaluronidase in the complex therapy of pelvic inflammatory disease

Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I.

Russian National Research University named after N.I. Pirogov, Moscow

Pelvic inflammatory diseases (PID) are an important gynecological problem, which leads to a violation of the reproductive function of women, in particular, the development of peritoneal adhesions.

The aim of the research was to study the efficacy of Longidaza® in the complex pathogenetic therapy of PID at the basic treatment stage.

**Patients and Methods:** 21 women of reproductive age with PID. All the women received basic treatment. The complex treatment included Longidaza® vaginal suppositories of 3000 IU per 1 suppository every 2 days, by the course № 10, then 1 suppository every 5 days (the total duration was 3 months). The patients were observed for 6 months. The effectiveness of therapy was determined by the dynamics of diagnostic criteria (clinical and laboratory), the dynamic ultrasound examination of the small pelvis organs and vessels was carried out.

**Results:** during the observation, the patients who received complex therapy with Longidaza® restored the secretory and menstrual functions. Doppler imaging of blood circulation in the pelvic arteries showed a positive dynamics of blood flow characteristics and improvement of local microcirculation.

**Conclusion:** the study allows us to recommend the use of Longidaza® at an early stage of treatment to improve the clinical effectiveness of the complex treatment of PID due to its anti-inflammatory, microcirculatory and antifibrotic action. The Longidaza® suppositories, as a drug form, provide the local application in gynecology, this fact is important for explaining the high effectiveness of the drug due to the peculiarities of the blood supply to the pelvic organs. Longidaza® allows to increase the effectiveness of treatment and rehabilitation of patients with PID and is recommended for using together with the basic PID therapy at an early treatment stage (according to the federal guidelines) to prevent the development of peritoneal adhesions, decrease the adhesions degree, reduce the risk of peritoneal adhesions formation and, as a consequence, a tubal and/or peritoneal factor of infertility.

**Key words:** adhesions, inflammatory diseases, tubal peritoneal factor of infertility, conjugated hyaluronidase preparation, Longidaza®.

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I. The results of the use of conjugated hyaluronidase in the complex therapy of pelvic inflammatory disease //RMJ. 2018. № 2. P. 1–№.

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительным заболеваниям женских половых органов принадлежит особое место в структуре гинекологических болезней. Частота воспалительных заболеваний органов малого таза в мире с каждым годом растет, особенно отчетливо отмечено повышение заболеваемости в возрастных группах 18–24 года (в 1,4 раза) и 25–29 лет (в 1,8 раза) за последнее десятилетие. Значимость воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) обусловлена прежде всего тем, что данная группа болезней приводит к нарушениям репродуктивной функции женщин. ВЗОМТ может приводить к развитию бесплодия в супружестве, в частности, трубного и/или перитонеального факторов; органических осложнений, например, синдрома хронической тазовой боли [1]. У 15–20% больных острый воспалительный процесс переходит в хронический с развитием спаечного процесса [2]. Сальпингиты и сальпингоофориты могут приводить к развитию спаечного пельвиоперитонита и, как возможное следствие, возникновению трубно-перитонеального фактора бесплодия. Например, у женщин с восходящей хламидийной инфекцией при воспалительных заболеваниях органов малого таза может развиваться синдром Фитца – Хью – Куртиса (перигепатит) [3].

В современной гинекологии проблема образования спаек не теряет своей актуальности [2, 4–7]. Для выбора обоснованной терапии необходимо понимать процесс патогенеза образования спаек. В результате воспалительных заболеваний происходит инициация фиброзной перестройки брюшины [4]. Воздействие воспалительных агентов приводит к высвобождению провоспалительных факторов, которые в остром периоде повышают сосудистую проницаемость и образование богатого фибриногеном экссудата; затем происходит образование фибрина, который откладывается на поврежденных поверхностях, тем самым обеспечивается временное закрытие дефекта брюшины. В течение 72 ч после отложения фибрина вырабатывается плазмин мезотелием брюшины, и при физиологической репарации начинаются процессы фибринолиза [8]. На сегодняшний момент существует много теорий патогенеза формирования спаек, например, в спайкообразовании принимают участие противовоспалительные цитокины. Рядом авторов у гинекологических пациенток было отмечено достоверное повышение уровня противовоспалительных цитокинов [9].

Как известно, широкое внедрение ультразвуковых методов исследования (УЗИ) в работу гинекологических учреждений обеспечило улучшение распознавания патологий репродуктивной системы женщин. Независимо от этиологического фактора спайки в области малого таза

имеют одинаковую эхографическую картину, характер которой определяется выраженностью спаечной болезни. После ВЗОМТ спайки чаще всего возникают в параэпидидимальных и параовариальных областях. При УЗИ спайки представлены гиперэхогенными линейными или мелкоочаговыми (реже овальными, скобкообразными) аваскулярными однородными структурами.

Важную роль в патогенетической терапии ВЗОМТ играет энзимотерапия. Препараты, обладающие гиалуронидазной активностью, не только влияют на процессы гиперплазии соединительной ткани, снижают риск образования новых спаек и изменяют структуру уже существующих сращений, но и улучшают местную микроциркуляцию, оказывают противоотечное и противовоспалительное действие, а также потенцируют действие антибиотиков, на 20–40% повышая их концентрацию в сыворотке крови [3, 7]. Одним из препаратов, рекомендуемым к назначению, является препарат Лонгидаза®.

Лонгидаза® – комплексный ферментный препарат (бв-гиалуронидаза азоксимер), разработанный НПО «Петровакс Фарм» (Россия). Он содержит конъюгированную гиалуронидазу пролонгированного действия с комплексом противомембранных, хелатирующих, антиоксидантных свойств и умеренно выраженным противовоспалительным действием. Пролонгированное действие достигается ковалентным связыванием фермента с физиологически активным высокомолекулярным носителем в комплексе с гиалуронидазой [10].

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования стало изучение эффективности применения препарата Лонгидаза® в комплексной патогенетической терапии воспалительных заболеваний органов малого таза на базовом этапе лечения с использованием методов УЗ-диагностики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилась 21 женщина репродуктивного возраста (средний возраст – 27,3±1,5 года) с диагнозом ВЗОМТ. В анамнезе у большинства пациенток выявлялись: высокий инфекционный индекс заболеваний; нарушение менструальной и/или детородной функции; наличие сочетанной гинекологической патологии. Помимо обязательных методов исследования всем пациенткам проводилась двухэтапная диагностика: комбинация скринингового метода (прямая иммунофлуоресценция (ПИФ)) и уточняющего – полимеразная цепная реакция (ПЦР) или культуральная методика диагностики (посев на среду McCoу) с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Контрольные ис-

следования были проведены спустя 4 нед. после окончания терапии.

Всем пациенткам проводили комплексное УЗИ органов и сосудов малого таза на аппаратах Shimasonic-SDL-310 фирмы Shimadzu (Япония), AU-4 Idea фирмы Biomedica (Италия). Применяли абдоминальные и влагалищные, секторальные и конвексные датчики с частотой ультразвуковой волны 3,5; 5; 6,5 и 7,5 МГц. Эти частоты являются оптимальными для получения хорошего изображения органов и сосудов малого таза, позволяют одновременно проводить сканирование и доплерографию, оценивать сосудистый кровоток. При сканировании в В-режиме, кроме рутинного исследования (трансабдоминального и трансвагинального) органов малого таза было уделено особое внимание изучению наличия спаечного процесса в малом тазу. При выявлении спаек их оценивали как количественно, так и качественно. Кровоток в малом тазу оценивали билатерально при помощи доплерографии и ангиосканирования с использованием цветного картирования. Для интерпретации доплерограмм применяли качественный анализ спектральных кривых, который основывается на параметрах максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока. При обследовании использовали следующие показатели: систоло-диастолическое соотношение (С/Д) и индекс резистентности (ИР), которые отражают сопротивление периферической части сосудистого русла.

Проведено у каждой пациентки УЗИ органов малого таза: 1-е – до назначения лечения, 2-е – через 14 дней от начала лечения, 3-е – через 4 нед. от начала лечения, 4-е – через 4–6 мес. от начала лечения.

Наблюдаемым женщинам было проведено базисное лечение: антибиотикотерапия, иммунокоррекция, антиоксиданты, витаминотерапия. Антимикотики назначались по показаниям. В комплексное лечение также включалась Лонгидаза® в вагинальных/ректальных суппозиториях 3000 МЕ 1 раз через 2 дня, курсом № 10, затем по 1 свече 1 раз в 5 дней (общая продолжительность приема препарата составила 3 мес.).

Наблюдение за пациентками проводилось 6 мес.

## Результаты и обсуждение

У всех пациенток был установлен диагноз ВЗОМТ. Структура основного заболевания исследуемой группы была представлена следующим образом: острый двухсторонний сальпингофорит и пельвиоперитонит – 4 человека (19,05%); обострение хронического двухстороннего сальпингофорита и пельвиоперитонит – 8 человек (38,1%); обострение хронического двухстороннего сальпингофорита, тубовариальное образование с одной стороны и пельвиоперитонит – 6 человек (28,57%); обострение хронического двухстороннего сальпингофорита – 3 человека (14,28%).

УЗИ в В-режиме с цветовым картированием и доплерометрией до лечения выявило у 17 (80%) пациенток наличие гиперэхогенных линейных аваскулярных структур (расцененных как спайки) в области придатков матки. Этиология возникновения обнаруженных спаек у этих пациенток точно не определена, возможно, это последствия перенесенных ранее воспалительных заболеваний, хирургических операций на органах малого таза или результат наружного эндометриоза.

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>



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

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

www.longidaza.ru

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

\* ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

\*\* При комплексном лечении трубно-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., Гушин А.Е.; под ред. Кисиной В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 219–220.  
 3. Акушерская агрессия, в.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 трубно-перитонеальном бесплодии. Акушерство и гинекология, 2016; 11: 148–152.  
 5. Петрович Е.А., Манухин И.Б. Инновационный подход к лечению трубно-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



НПО  
**ПЕТРОВАКС**ФАРМ  
Препараты будущего – сегодня

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



**Рис. 1.** Динамика ультразвуковой картины спаечного процесса в органах малого таза через 4–6 мес. после терапии

Допплерометрическое исследование кровообращения в артериях, питающих матку, до лечения показало снижение сосудистой сопротивляемости внутренних подвздошных и маточных артерий (снижение по сравнению со средненормативными показателями здоровых женщин) и наличие тенденции к вазодилатации сосудистой системы малого таза. У 4 пациенток диагностировано варикозное расширение вен малого таза. Данное обстоятельство, на наш взгляд, косвенно подтверждает наличие склонности к венозному стазу в венах малого таза при воспалительных заболеваниях органов малого таза.

После лечения проводилось сравнение характеристик: количества, размеров спаек и их эхоплотности методами трансабдоминального и трансвагинального сканирования.

Через 4–6 мес. от начала лечения у наблюдаемых пациенток при УЗИ было отмечено: у 10 больных (47,62%) – принципиальное улучшение УЗ-картины в малом тазу по характеристикам спаечного процесса (как количественных – уменьшение размеров и количества, так и качественных – «разрыхление» эхоплотности спаек); у 9 женщин (42,86%) в УЗ-картине спаечного процесса была отмечена положительная динамика качественных характеристик спаек; в 2-х случаях (9,52%) выявлены единичные (мелкоточечные) дополнительные спайки в области придатков матки, что может быть объяснено острым гнойным воспалительным заболеванием у данных пациенток (рис. 1). Вышеуказанная эхографическая картина нами была расценена как положительная динамика благодаря проведенному лечению с применением препарата Лонгидаза® – средства с противофиброзным действием.

При доплерометрическом исследовании кровообращения в артериях, питающих матку, в обеих группах после лечения достоверных изменений абсолютных значений доплерометрических показателей выявлено не было. Однако можно отметить (притом что рисунок кривых скоростей кровотока в сосудах остается прежним у пациенток обеих групп), что после лечения несколько повышается амплитуда волновых колебаний (как максимальная систолическая, так и конечная диастолическая скорость кровотока) во внутренних подвздошных и маточных артериях.

Эффективность терапии с применением Лонгидазы больными со спаечным процессом определялась динамикой диагностических критериев (клинических и лабораторных), эхографией. Было установлено, что комплексная терапия пациенток приводит к исчезновению основных клинических симптомов ВЗОМТ в среднем к 7-му дню от начала применения терапии: отмечаются улучшение общего самочувствия, исчезновение болевого синдрома или уменьшение его интенсивности. Во время дальнейшего наблюдения у всех исследуемых пациенток, получавших комплексную терапию с применением Лонгидазы, восстановились секреторная и менструальная функции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о повышении эффективности терапии ВЗОМТ при применении препарата Лонгидаза® пациентками со спаечным процессом в малом тазу. Препарат Лонгидаза® является патогенетически обоснованным средством комбинированной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза, что полностью соответствует современным руководствам по терапии данных патологий.

УЗИ органов и сосудов малого таза наблюдаемых пациенток подтвердили улучшение характеристик кривых кровотока в исследуемых нами сосудах после терапии (через 4–6 мес.), а следовательно, и улучшение микроциркуляции, что позволяет лекарственным средствам (в т.ч. и антибактериальным), применяемым в лечении пациенток, проникать в очаг воспаления в достаточном количестве для создания терапевтической концентрации. Исследования показали, что применение Лонгидазы на раннем этапе совместно с антибактериальной терапией ускоряет процесс лечения и реабилитации наблюдаемых пациенток со ВЗОМТ. Следует отметить, что лекарственная форма препарата Лонгидаза® – свечи – обеспечивает местное применение в гинекологии, этот факт немаловажен для объяснения высокой эффективности препарата, в т.ч. в силу особенностей кровоснабжения органов малого таза.

Препарат Лонгидаза® благодаря многогранному действию (прямому противофиброзному, противовоспалительному, микроциркуляторному) позволяет добиться повышения эффективности комплексного лечения и реабилитации пациенток со ВЗОМТ, профилактики развития спаечной болезни при воспалительных процессах и уменьшения степени выраженности спаечного процесса в малом тазу.

## Литература

- Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1088 с. [Kulakov V.I., Manuhin I.B., Savel'eva G.M.. Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 1088 s. (in Russian)].
- Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современный взгляд на проблему трубно-перитонеального бесплодия // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 5. С. 42–46 [Unanjan A.L., Kossovich Ju.M. Sovremennyj vzgljad na problemu trubno-peritoneal'nogo besplodija // J'effektivnaja farmakoterapija. 2012. № 5. S. 42–46 (in Russian)].
- Филатова Л.А., Хейдар Л.А., Бояр Е.А., Литвинова Н.А. Урогенитальный хламидиоз. Учебно-методические рекомендации / под ред. проф. Доброхотовой Ю.Э. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2010. 28 с. [Filatova L.A., Hejdar L.A., Bojar E.A., Litvinova N.A. Urogenital'nyj hlamidioz. Učebno-metodicheskie rekomendacii / pod red. prof. Dobrohotovoj Ju.E. M.: GOU VPO RGMU Roszdava, 2010. 28 s. (in Russian)].
- Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. Волгоград: Издатель, 2001. 240 с. [Vorob'ev A.A., Beburishvili A.G. Hirurgičeskaja anatomija operirovannogo života i laparoskopičeskaja hirurgija spaek. Volgograd: Izdatel', 2001. 240 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>