

НЕИНВАЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЕННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Калинкина О.Б.¹, Тезиков Ю.В.¹, Липатов И.С.¹, Аравина О.Р.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗРФ, Самара, e-mail: maiorof@mail.ru;

²ГБУЗ СО СГБ № 6, женская консультативная поликлиника № 2, Самара

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) часто протекают стерто. Их диагностика осуществляется при обращении пациенток с жалобами на нарушение менструальной функции, выкидыши, привычное невынашивание беременности, неразвивающиеся беременности, нарушение внутриутробного развития плода, мертворождение. Часто ВЗОМТ осложняются развитием спаечной болезни, приводящей к бесплодию. С целью оценки эффективности применения Лонгидазы в комплексной терапии больных с трубно-перитонеальным бесплодием проводилось исследование у женщин с достоверно установленным диагнозом ВЗОМТ, осложненных спаечным процессом органов малого таза. В исследовании приняли участие 36 женщин от 20 до 37 лет. Пациенток разделили на две группы методом случайной выборки: в 1-ю группу вошли 19 больных, которым проводилась базисная антибактериальная терапия в сочетании с Лонгидазой, во 2-й группе пациенток проводилась только базисная антибактериальная терапия. После включения Лонгидазы в схему комплексной терапии 15 (78.9 %) пациенток 1 группы были проходимы одна или две трубы, тогда как этот показатель во 2 группе составил лишь 58.8 %. Оклюзия обеих маточных труб после лечения была отмечена только у 1 пациентки в 1 группе. Во 2 группе этот показатель даже возрос до 6. Полученные результаты свидетельствуют о большой клинической эффективности при лечении фиброзирующих процессов в маточных трубах на фоне перенесенного воспаления.

Ключевые слова: ВЗОМТ, ЗППП, спаечная болезнь, трубно-перитонеальное бесплодие, неразвивающиеся беременности, невынашивание беременности, проходимость маточных труб, лонгидаза.

NON-INVASIVE TREATMENT OF ADHESIONS IN WOMEN WITH TUBAL INFERTILITY AND INFLAMMATORY PELVIC DISEASE

Kalinkina O.B.¹, Tezиков Y.V.¹, Lipatov I.S.¹, Aravina O.R.^{1,4}

¹Samara State Medical University, Samara, e-mail: maiorof@mail.ru;

²Samara State Hospital № 6 women outpatient clinic № 2, Samara

Inflammatory pelvic disease has no specific symptoms and frequently diagnosed in women suffering already from its complications such as disturbance of menstrual function, miscarriages, recurrent pregnancy loss, stillbirth. Adhesion often occurs in patients with inflammatory pelvic disease and may cause infertility. The aim of this study is to evaluate efficacy of non-invasive management of adhesions in infertile women with verified diagnosis of inflammatory pelvic disease. We examined 36 women aged 20 to 37 years and verified etiological agents of inflammatory diseases in each case (sexual transmitted diseases (STD) agent or potentially pathogenic agents or both). Patients were randomly divided into 2 groups. One group received antibiotic therapy according to standard clinical protocol management of STD's and another group received hyaluronidase (Longidasa) per rectum in addition to antibiotic treatment. As the result 78.9% of women with Longidase management in addition to antibiotics had one or two uterine tubes patency compared to 58.8% in patients with antibiotic management only. Uterine tubes occlusion occurred in 1 case in group with Longidase and antibiotics management and 6 cases in group with antibiotics management only. This finding proves clinical efficacy of Longidase management in additions to antibiotic treatment only in order to diminish clinical symptoms of adhesive disease.

Keywords: inflammatory disease, sexual transmitted diseases, pelvic adhesions, tubal infertility, miscarry.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – это термин, используемый для описания клинических особенностей течения инфекций, передающихся половым путем, и условно-патогенной микрофлоры за исключением микобактерий туберкулеза [1,3]. При восходящем распространении инфекции в значительной степени в

воспалительный процесс вовлекается эндосальпинкс. Анатомически трубы соотносятся с маткой медиальнее и яичником, покрытым брюшиной, латеральнее, что способствует распространению воспаления. Воспаление может проявляться в виде острого сальпингита или салпингооофорита, но при отсутствии своевременного лечения процесс может перейти в абсцесс малого таза. Интратубарные спайки, возникающие вследствие воспалительных заболеваний органов малого таза, могут приводить к бесплодию либо быть причиной внематочной беременности. Помимо этого, хронизация острого процесса с развитием спаечной болезни может приводить к нарушению менструальной функции, выкидышам, привычному невынашиванию беременности, неразвивающейся беременности, нарушению внутриутробного развития плода, мертворождению [2]. Настоящую распространенность ВЗОМТ оценить трудно из-за обилия стертых форм. Однако по данным ряда авторов 20 % женщин с ВЗОМТ в анамнезе страдают от бесплодия, у 20 % пациенток развивается синдром хронических тазовых болей, и у порядка 10 % пациенток наступает внематочная беременность [1,2].

Частота возникновения бесплодия после перенесенного эпизода воспалительных заболеваний органов малого таза коррелирует с тяжестью поражения труб, оцениваемой лапараскопически. Трубно-перитонеальное бесплодие возникает у 3 % женщин с небольшим поражением труб, у 13 % женщин с умеренным поражением и 29 % женщин с тяжелым поражением труб, выявляемым при лапароскопии [9]. Частота возникновения трубно-перитонеального бесплодия значительно увеличивается при рецидивирующем характере течения воспалительных заболеваний органов малого таза. Так, по данным ряда авторов, трубно-перитонеальное бесплодие наступает у 8 % женщин, перенесших один эпизод воспалительных заболеваний органов малого таза, у 20 % женщин с двумя верифицированными эпизодами в анамнезе и у 40 % женщин с тремя и более эпизодами ВЗОМТ [8].

Этиологической причиной восходящей инфекции может быть ряд возбудителей и микроорганизмов. *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, микоплазменная инфекция – частые возбудители воспалительных заболеваний органов малого таза. В последние две декады исследователи разных стран отмечают увеличение частоты выявления специфического возбудителя заболеваний, передающихся половым путем – *Chlamydia trachomatis* над частотой выявления *Neisseria gonorrhoeae* в странах Скандинавии и разных регионах Соединенных Штатах Америки. В ряде эпидемиологических исследований, проведенных в Европе и Северной Америке, приводятся убедительные данные о более частом выявлении антител к *Chlamydia trachomatis* у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, по сравнению с женщинами, страдающими от бесплодия без поражения

маточных труб [8]. *Mycoplasma genitalium* может быть причиной восходящей инфекции и воспалительных заболеваний органов малого таза как сама по себе, так и в ассоциации с другими микроорганизмами. У 60 % женщин при обнаружении ДНК *Mycoplasma genitalium* методом полимеразной цепной реакции в мазках, взятых с шейки матки, данный возбудитель также определяется при исследовании биоптата эндометрия. В недавних серологических исследованиях показано, что антитела к *Mycoplasma genitalium* определяются у порядка 22 % женщин, страдающих от трубно-перитонеального бесплодия, в сравнении с 6 % процентами женщин с выявленными антителами к *Mycoplasma genitalium* без поражения труб при сальпингографии [6,8]. *Mycoplasma hominis* может быть причиной лихорадки у матери в раннем послеродовом периоде и после аборт. Однако ее роль в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза доказана только в микробных ассоциациях, равно как и биоваров *Ureaplasma spp.* Бактериальный вагиноз в сочетании с возбудителями заболеваний, передающихся половым путем, при восходящем пути инфицирования также способствует развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, что может приводить к трубно-перитонеальному бесплодию [8].

Введение внутриматочных спиралей, частые отдельные диагностические выскабливания и оперативное прерывание беременности – способствующие факторы распространения инфекции в полость матки [6].

При воспалительных заболеваниях органов малого таза нет специфических проявлений, часто заболевание протекает бессимптомно [6]. При лапароскопии возможно оценить распространенность и стадию процесса. Но из-за инвазивности применение лапароскопии ограничено, а также оперативное вмешательство само по себе является риском возникновения и распространения спаечного процесса. Воспалительные заболевания органов малого таза у порядка 15 % пациенток могут являться причиной появления спаек в гепатобилиарной области, известных как синдром Фиц-Куртиса. При этом не разработана специфическая терапия спаечной болезни [8,9].

Многие исследователи обращались к проблеме поиска эффективных методов предотвращения развития спаечного процесса. В ряде работ доказана эффективность интраоперационного применения барьерных материалов [4,5,7]. В проведенном мета-анализе 28 исследований, включающих порядка 5191 пациентов, доказано эффективное снижение клинических проявлений спаек в малом тазу при интраоперационном применении геля, содержащего гиалуронидазу [5].

Некоторые исследователи сравнивают особенности хирургических техник или эффективность использования разных источников энергии с целью уменьшения развития спаечного процесса [4, 7]. Намного меньше данных доступно при анализе современной

литературы по эффективности неинвазивных методик профилактики развития спаечной болезни.

Необходимо комплексное воздействие на сформировавшийся фиброзный процесс, а также на воспалительные реакции, стимулирующие его формирование для лечения патологических состояний, сопровождающихся разрастанием соединительной ткани [1,3]. С этой целью при воспалительных заболеваниях уже несколько десятилетий применяются протеолитические ферменты врачами различных специальностей.

Выраженным противофиброзным действием обладает препарат Лонгидаза с широким спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью. Терапевтический эффект Лонгидазы, как ферментного препарата, высок благодаря пролонгированному действию, стабилизации фермента, повышению устойчивости к действию ингибиторов, наличию других фармакологических свойств, привнесенных в препарат носителем: хелатирующих, антирадикальных, противовоспалительных.

Цель исследования

С целью оценки эффективности применения Лонгидазы в комплексной терапии больных с трубно-перитонеальным бесплодием проводилось исследование у женщин с достоверно установленным диагнозом хронического воспалительного заболевания внутренних половых органов, осложненного спаечным процессом органов малого таза. В исследовании приняли участие 52 женщины возрасте от 20 до 38 лет.

Материалы и методы исследования

Для постановки диагноза всем пациенткам проводилось комплексное обследование, включающее опрос, сбор анамнеза, оценку объективного и гинекологического статусов, общеклинический анализ крови, мочи. Дополнительно проводилась оценка лабораторными методами диагностики воспалительных заболеваний, включающие: микробиологические исследования мазков, ДНК-диагностика методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), ультразвуковое исследование органов малого таза, гистеросальпингография. Для контроля эффективности проводимой терапии пациенткам проводилась повторная гистеросальпингография и контрольная ПЦР-диагностика мазков.

Результаты исследования и их обсуждение

У большинства пациенток, вошедших в исследование, отмечались частые инфекционные заболевания в детском и пубертатном возрасте, длительный характер течения заболевания органов малого таза (1 год и более), частые рецидивы, нарушения менструальной функции и бесплодие. Помимо бесплодия при поступлении в стационар,

основные жалобы у пациенток были на болезненные менструации, диспареунию, хронические тазовые боли.

При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала было выявлено присутствие смешанной флоры, представленной в основном факультативными анаэробами в различных ассоциациях с преобладанием стафилококков, стрептококков, энтерококков. Мазки у всех пациенток до начала лечения были с III и IV степенью чистоты. При ДНК-диагностике методом ПЦР слизи цервикального канала у 74 % пациенток была выявлена *Chlamydia trachomatis*, у 70 % – *Mycoplasma genitalis*, у 64 % – *Ureaplasma urealiticum*, у 51 % – *Gardnerella vaginalis*, у 19 % – *Mycoplasma hominis* (рис. 1). Таким образом, у всех обследованных больных выявлена смешанная инфекция, в большинстве случаев, представленная возбудителями заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), и условно-патогенными микроорганизмами.

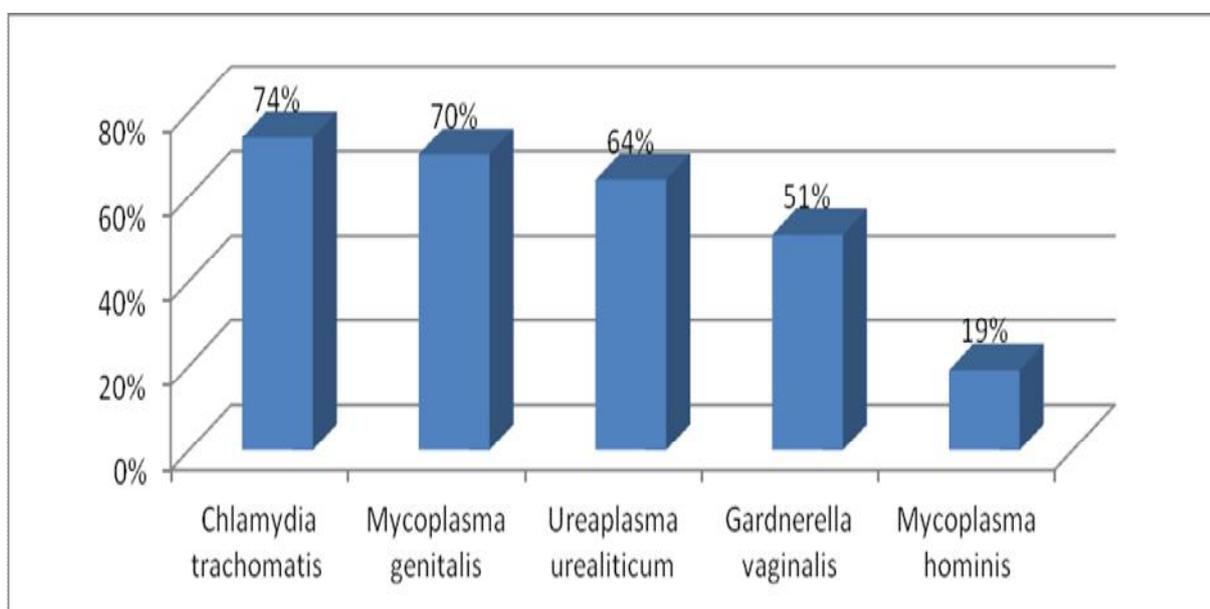


Рис. 1. Частота встречаемости возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, у пациенток, вошедших в исследование

Для проведения эффективного сравнительного исследования методом случайной выборки нами были сформированы две группы больных, не различающихся по возрасту, длительности заболевания и клинической картине, сопоставимые по условиям проживания и труда.

В 1-ю группу вошло порядка 28 пациенток с длительностью заболевания от 1 года до 11 лет. В этой группе проводилась базисная антибактериальная терапия, с учетом характера выявленных возбудителей, в сочетании с Лонгидазой. Препарат Лонгидаза назначался данной группе по 1 свече – 3000 MEperrectum по схеме: 10 раз через два дня в сочетании с базисной антибактериальной терапией. Во 2-й группе, представленной 24 пациентками,

проводилась только антибактериальная терапия выявленных специфических возбудителей. Помимо вышеперечисленного применялись также немедикаментозные методы лечения физическими факторами. Применялся ультразвук в импульсном режиме, оказывающий фибринолитический эффект, а также обладающий десенсибилизирующим и вазотропным действием.

Включение препарата Лонгидазы в схему комплексной терапии способствовало улучшению микрокопии мазков, что подтверждалось микробиологическими методами исследования.

При контрольном бактериологическом исследовании количество условно-патогенных микроорганизмов у пациенток первой группы уменьшилось почти в 2,7 раз, тогда как у пациенток во второй группе полимикробный пейзаж улучшился незначительно – в 1,1 раза. При контрольной ДНК-диагностике методом полимеразной цепной реакции обнаружено, что в 83 % случаев у пациенток первой группы была достигнута элиминация специфических возбудителей из шеечной слизи, тогда как у пациенток второй группы элиминация возбудителей достигнута лишь в 31 % случаев. Полученный результат можно объяснить улучшением биодоступности антибактериальных средств в сочетанном применении с препаратом Лонгидаза.

При проведении гистеросальпингографии проходимость одной или двух маточных труб до лечения определялась у 6 (21,4 %) и 4 (16,7 %) пациенток в двух группах соответственно. Окклюзия маточных труб имела у 22 (78,6 %) и 20 (83,3 %) пациенток в группах соответственно.

При контрольной гистеросальпингографии у 20 пациенток первой группы (71,4 %) были проходимы одна или две трубы, тогда как этот показатель во 2 группе составил лишь 58,3 % (у 14 пациенток). Окклюзия маточных труб после лечения была отмечена только у 8 пациенток первой группы (28,6 %). Во второй группе окклюзия обеих маточных труб наблюдалась у 10 (41,7 %) (рис. 2).

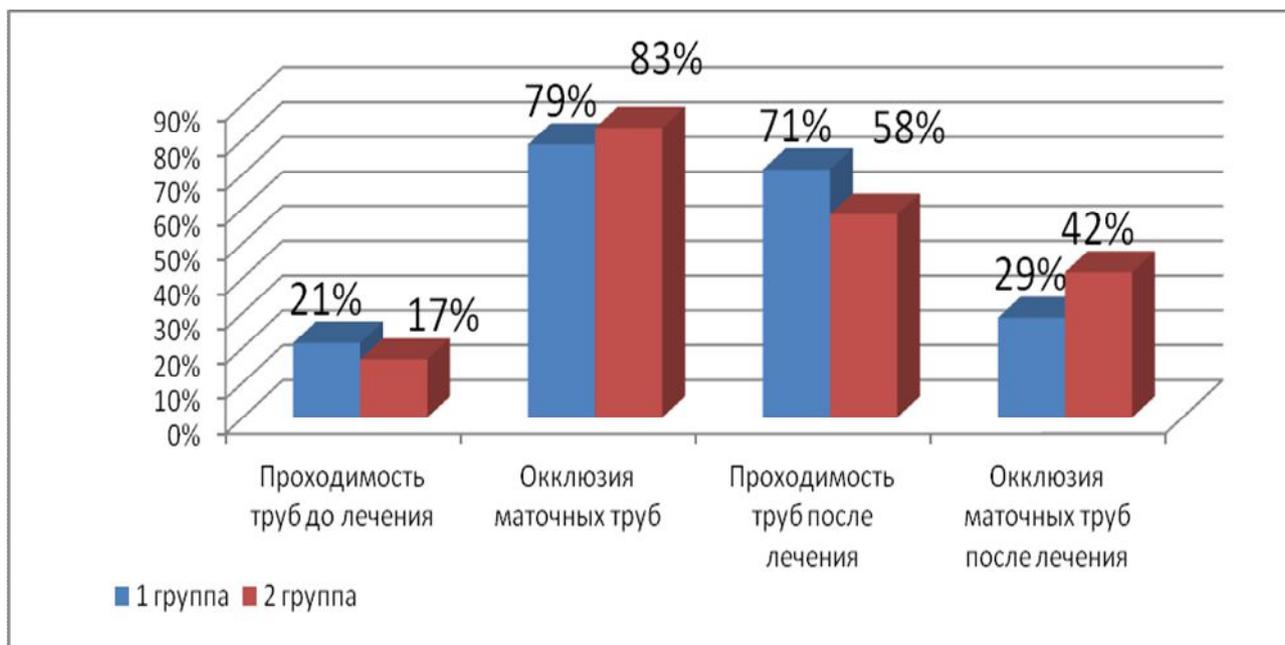


Рис. 2. Результаты гистерографического обследования пациенток до и после лечения

Полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Лонгидаза в лечении фиброзирующих процессов в маточных трубах на фоне перенесенного воспаления. При рентгенологическом исследовании выявлено уменьшение спаечного процесса и окклюзии маточных труб.

Выводы

Перечисленные выше данные и доказанная на этапе клинических испытаний эффективность Лонгидазы позволяют считать выбор указанного средства в форме суппозиториев для профилактики и лечения спаечного процесса в малом тазу обоснованным.

Список литературы

1. Альтернативные методы преодоления трубно-перитонеального бесплодия / Г.М. Савельева, К.В. Краснопольская, С.В. Штыров [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – № 2. – С. 10-13.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – 2-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 788 с.
3. Степанькова Е.А. Оксидативный гомеостаз у женщин с острыми воспалительными заболеваниями малого таза // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2004. – Т.3, № 4. – С. 34-38.
4. A multicentre, randomised, controlled trial to assess the safety, ease of use, and reliability of hyaluronic acid/carboxymethyl cellulose powder adhesion barrier versus no barrier in colorectal laparoscopic surgery / Stéphane V. Berdah, Christophe Mariette, Christine Denet [et al.] / *Trials*.

2014. Oct. 27, Vol. 15. P. 413. – doi: 10.1186/1745-6215-15-413.

5. Application of a hyaluronic acid gel after intrauterine surgery may improve spontaneous fertility: a randomized controlled trial in New Zealand White Rabbits [Electronic resource] / S. Huberlant, H. Fernandez, P. Vieille [et al.] // PLoS One. 2015. May 11, Vol. 10(5). doi: 10.1371/journal.pone.0125610. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427444/>, free. Title screen.
6. Prediction of pelvic inflammatory disease among young single sexually active women / R.B. Ness, K.J. Smith, C.H. Chang [et al.] // Sex Transm. 2006. Vol. 33. P. 137-142.
7. Reduction of postoperative adhesions with an auto-cross linked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study / V. Mais, G.L. Bracco, P. Litta [et al.] // HumReprod. 2006. May, Vol. 21(5). P. 1248-1254.
8. Sivalingam N., Vanitha N.S., Loh K.Y. Managing Pelvic Inflammatory Disease // Med. J. Malaysia. 2007. Dec., Vol. 62(5). P. 425-427.
9. Strategies to minimize adhesion formation after surgery / P.F. Vetere, G. Lazarou, C. Mondesir // JSLS. 2011. Jul.-Sep. Vol. 15(3). P. 350-354. doi: 10.4293/108680811X13125733356233.