

Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, в гинекологии

В.Е. Балан, А.С. Журавель

Адрес для переписки: Вера Ефимовна Балан, balanmed@gmail.com

Терапевтическое действие гиалуронидазы основано на ее способности вызывать гидролиз гиалуроновой кислоты – основного субстрата соединительной ткани. Это свойство фермента используется при лечении рубцовых образований – склеродермии, контрактур суставов, ожогов, фиброзных тканей. На примере препарата Лонгидаза рассматривается возможность использования препаратов гиалуронидазы в акушерстве и гинекологии: в профилактике и лечении эндометриоза и спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в том числе хроническом эндометрите.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, гиалуронидаза, хронический эндометрит, спаечная болезнь, трубно-перитонеальное бесплодие

Введение

Под влиянием неблагоприятной экологической обстановки, ослабленного иммунитета и зачастую бесконтрольного применения лекарственных средств происходит подавление нормальной микрофлоры половых органов женщины, что ведет к развитию воспали-

тельных заболеваний. Этому также способствуют различные инфекции, аборт, самостоятельное применение противовоспалительных препаратов, несоблюдение личной гигиены, гигиены половой жизни. В результате воспаления, как правило, нарушаются функции яичников, в процесс вовлекаются при-

легающие к ним маточные трубы. Кроме того, велика вероятность перехода острого воспаления в хроническую форму.

Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза

Гиалуроновые кислоты – группа кислых гликозаминогликанов – высокомолекулярных линейных биополимеров, молекулы которых построены из чередующихся остатков D-гиалуроновой кислоты и M-ацетил-D-глюкозамина, соединенных бета-(1→4)- и бета-(1→3)-связями (рис. 1). Гиалуроновая кислота входит в состав соединительной ткани и является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. Она обладает уникальной способностью связывать воду, тем самым уменьшая проницаемость соединительной ткани. Гиалуронидаза – фермент (точнее, группа ферментов), который вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина глюк-



уроной кислоты и тем самым уменьшает ее вязкость, увеличивает проницаемость тканей и облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах (рис. 2). Гиалуронидаза содержится в тканях животных и микроорганизмах. Фермент обнаружен в печени, селезенке, костной ткани, семенниках. В организме человека идентифицировано несколько типов гиалуронидазы как в цитоплазме клеток, так и во внеклеточном матриксе. Согласованная работа этих ферментов способствует поддержанию оптимального баланса гиалуроновой кислоты в соединительной ткани.

В соответствии с классификацией, составленной Карлом Мейером, гиалуронидазы можно разделить на типы на основании таких признаков, как источник фермента, субстраты, условия, тип катализируемой реакции, образующиеся продукты [1].

Тип I – гиалуронидазы тестикулярного типа (гиалуронат-эндо-beta-N-ацетилгексозаминидазы). Как правило, именно они входят в состав фармацевтических препаратов. Разные подтипы тестикулярной гиалуронидазы содержатся в семенниках и сперме млекопитающих, молоках рыб; в лизосомах клеток разных тканей; в некоторых физиологических жидкостях (сыворотке крови, синовиальной жидкости и др.), а также в слюне и слюнных железах млекопитающих, в пчелином и змеином ядах. Конечными продуктами гидролиза являются тетрасахариды. Тестикулярная гиалуронидаза проявляет ферментативную активность в диапазоне pH 4,0–7,0.

Тип II – гиалуронидаза слюны пиявок (гиалуронат-эндо-beta-глюкуроксидаза).

Тип III – микробные гиалуронидазы (гиалуронат-лиазы; элиминирующие гиалуронат-эндо-beta-N-ацетилгексозаминидазы), которые продуцируются кластридиями, бактериями родов *Pneumococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и др. Конечными продуктами ферментативной

реакции являются гекса-, тетра- и дисахариды.

Терапевтическое действие гиалуронидазы, основанное на ее способности вызывать гидролиз гиалуроновой кислоты (основного субстрата соединительной ткани), используется при лечении рубцовых образований – склеродермии, контрактур суставов, ожогов, фиброзных тканей. Применение препаратов гиалуронидазы наряду с анестезирующими веществами ускоряет всасывание последних и способствует более глубокому проникновению их в ткани и уменьшению отека. В последние годы интенсивно обсуждается возможность использования препаратов, содержащих гиалуронидазу, в акушерстве и гинекологии для лечения и профилактики спаечного процесса в малом тазу, воспалительных заболеваний внутренних половых органов, трубно-перитонеального бесплодия, внутриматочных синехий, хронического эндометрита.

Преимущества препарата Лонгидаза

Внимание исследователей привлекает ряд препаратов на основе

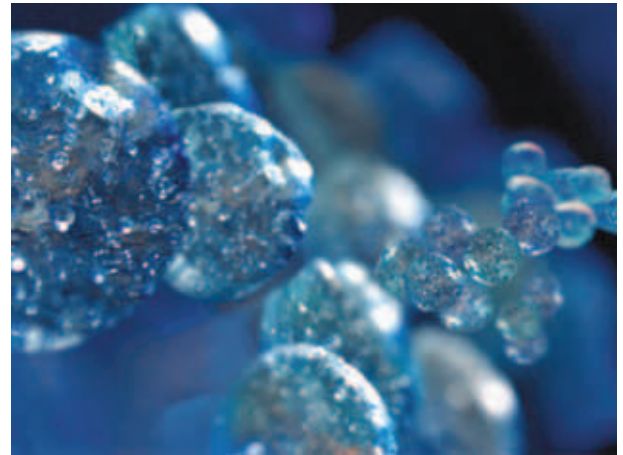


Рис. 1. Гиалуроновая кислота – естественный полисахарид

гиалуронидазы, среди которых определенными преимуществами обладает препарат Лонгидаза. Лонгидаза – это конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем – азоксимера бромидом. Благодаря химической связи гиалуронидазы с азоксимера бромидом препарат защищен от действия ингибиторов, образующихся в воспалительном очаге, в течение длительного времени сохраняет ферментативную активность, вызывает меньшее

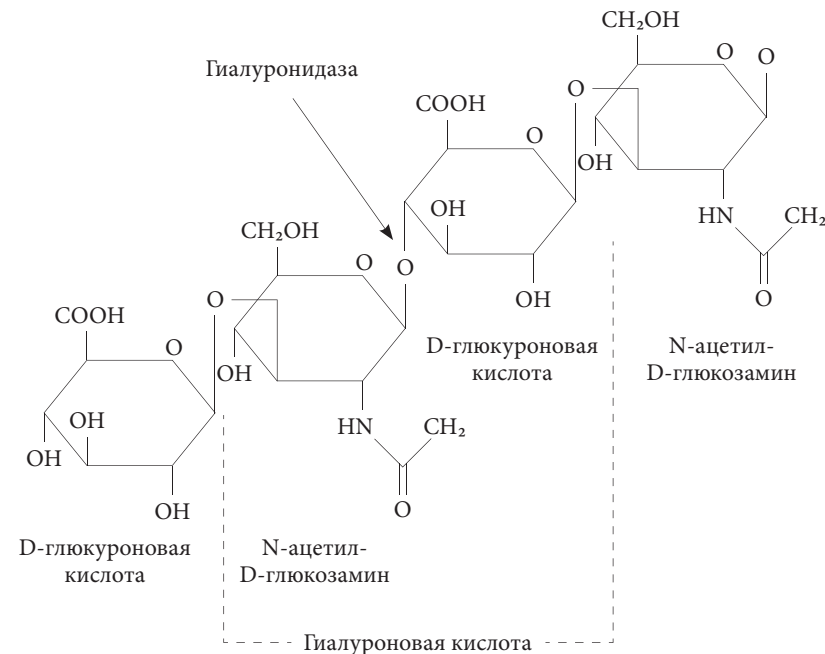


Рис. 2. Специфичность гиалуронидазы (деполимеризация гиалуроновой кислоты, гидролиз гликозидной связи)

число побочных реакций. При длительном введении Лонгидаза не влияет на функции сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной, нервной систем, печени и почек, в норме остаются гематологические и биохимические показатели крови.

Биохимическими, гистологическими, иммунологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что препарат Лонгидаза регулирует (повышает или снижает, в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли альфа), что определяет его умеренное противовоспалительное действие.

При изучении терапевтической эффективности Лонгидазы на модели экспериментального силикоза подтверждена способность препарата не только останавливать патологический рост соединительной, но и вызывать обратное развитие сформировавшейся фиброзной ткани, не повреждая нормальную соединительную ткань. Все это позволяет применять Лонгидазу во время и после хирургического лечения с целью профилактики грубого рубцевания и спаечного процесса, способствовать нормальному заживлению послеоперационной раны, не замедляя восстановления костной ткани.

Таким образом, Лонгидаза – принципиально новое полифункциональное фармакологическое средство, способное подавлять острую фазу воспаления, останавливать реактивный рост

соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза. Следовательно, Лонгидаза обладает целым комплексом фармакологических свойств, направленных на коррекцию сложнейших ауторегуляторных реакций соединительной ткани. Кроме того, есть сообщения о применении Лонгидазы в качестве амплификатора биодоступности антибактериальной и другой терапии в пульмонологии, урологии, гинекологии, хирургии и других областях медицины.

Лонгидаза в лечении хронического эндометрита

Среди воспалительных заболеваний органов малого таза важная роль отводится хроническому эндометриту [2, 3]. По данным разных авторов, распространенность хронического эндометрита варьирует от 10% [4] до 85% [5], что обусловлено определенными трудностями диагностики, клинической и морфологической верификации этого заболевания. Частота встречаемости хронического эндометрита имеет тенденцию к неуклонному росту, что связано с широким использованием внутриматочных средств контрацепции, а также с ростом числа аборт и различных внутриматочных вмешательств [6–8]. В 80–90% случаев хронический эндометрит выявляется у женщин детородного возраста (средний возраст заболевших – 36 лет) и обуславливает у них нарушения менструальной и репродуктивной функций, приводя в конечном итоге к развитию бесплодия, неудачам в программах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, невынашиванию беременности и осложненному течению гестационного процесса и родов [9, 10]. Как правило, хронический эндометрит возникает вследствие невылеченного острого послеродового или послеабортного эндометрита, часто его развитию способствуют повторные внутриматочные вмешательства в связи с маточными кровотечениями.

Доказано, что сочетание приема гормональных препаратов с Лонгидазой в комплексном лечении больных с хроническим эндометритом приводит к существенному повышению клинической эффективности проводимой терапии вследствие значительного увеличения биодоступности гормональных средств. Рекомендуемая схема применения: вагинальные или ректальные суппозитории 3000 МЕ курсом от 10 до 20 введений, свечи вводятся через день или с перерывами в 2–3 дня. Примечательно, что не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов при приеме препарата Лонгидаза, то есть ограничений к применению данного лекарственного средства в пределах рекомендуемых дозировок не существует.

Лонгидаза в лечении спаечной болезни органов малого таза

По мнению большинства исследователей, в современной гинекологии продолжает оставаться актуальной проблема лечения больных эндометриозом ввиду высокой частоты этой патологии, а также ее отрицательного влияния на репродуктивную систему и общее состояние здоровья женщины. Эндометриоз занимает третье место по частоте встречаемости (приблизительно 10%) после миомы матки и воспалительных заболеваний малого таза. Эндометриоз является преимущественно доброкачественным процессом и только в 1–2% случаев – злокачественным. Однако проследить малигнизацию эндометриоза удается лишь на ранних стадиях заболевания, поэтому истинная частота малигнизации эндометриоза, вероятно, значительно превосходит регистрируемую. Многие исследователи отмечают, что ни один из современных методов лечения эндометриоза не является этиопатогенетическим, в связи с чем не исключается возможность возникновения рецидивов заболевания. С учетом системного характера эндометриоза,

Лонгидаза относится к практически нетоксичным соединениям: не обладает митогенной, поликлональной активностью, не оказывает мутагенного, канцерогенного, эмбрио- и генотоксического действия, не влияет на пре- и постнатальное развитие плода.



возникает необходимость комплексного подхода к его лечению, принимая во внимание индивидуальные особенности организма. Эндометриоз может привести к развитию трубно-перитонеального бесплодия у женщин (между очагами эндометриоза возникают спайки). Трубно-перитонеальное бесплодие занимает ведущее место в структуре бесплодного брака, является самой трудной патологией в плане восстановления репродуктивной функции. Трубно-перитонеальные формы бесплодия обнаруживаются с частотой 35–60% – в среднем у половины всех пациенток, обращающихся по поводу лечения бесплодия. При этом считается, что преобладает трубный фактор (35–40%), а перитонеальная форма бесплодия встречается в 9,2–34% случаев.

Наряду с проблемой лечения эндометриоза актуальной также является проблема формирования спаечного процесса в малом тазу в послеоперационном периоде. Послеоперационная интраперитонеальная адгезия малого таза является одной из наиболее распространенных причин трубно-перитонеального бесплодия, синдрома хронических тазовых болей, эктопической беременности. Особенно часто спайкообразование отмечается после аппендэктомии по поводу деструктивных форм аппендицита, резекции яичников, сальпингоэктомии в связи с трубной беременностью.

Наряду с грубыми деструктивными изменениями, даже при отсутствии спаечного процесса после абдоминальных вмешательств, возможно развитие функциональных расстройств органов брюшной полости, проявляющихся в дисбалансе цилиарной, секреторной и мышечной деятельности. Так, в маточных трубах нарушается продвижение сперматозоидов, захват яйцеклетки и ее транспорт после оплодотворения в матку, что может служить причиной недостаточной эффективности хирургичес-

ких методов коррекции трубной окклюзии [11], о чем свидетельствует относительно невысокая частота наступления беременности (21–28%) после проведения лапароскопических реконструктивно-пластических операций [12, 13].

В связи с этим было проведено исследование с целью изучения эффективности применения Лонгидазы для профилактики спаечного процесса после оперативных вмешательств на яичниках и маточных трубах. Полученные результаты, свидетельствующие о клинической эффективности Лонгидазы, нашли подтверждение при анализе репродуктивной функции у обследованных больных. За период наблюдения (12–18 месяцев) у больных, которым проводился расширенный комплекс реабилитационных мероприятий, после лапаротомии беременность наступила в 65,6% наблюдений, после лапароскопии – в 77,0%, в то время как в подгруппах сравнения, не применявших препарат Лонгидаза, забеременели соответственно 30 и 60% пациенток. Следовательно, включение в схемы послеоперационного комплексного консервативного лечения и профилактики рецидивирования эндометриоза и спаечного процесса лекарственного препарата Лонгидаза является патогенетически обоснованным.

В другом исследовании было установлено, что комплексная терапия хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов с включением Лонгидазы позволяет в среднем на пять – семь дней быстрее добиться изменения состояния больных: улучшалось общее самочувствие, исчезал болевой синдром или уменьшалась его интенсивность, быстрее исчезали общие и местные клинические симптомы данного заболевания, а также значительно улучшался микробный пейзаж, что подтверждали микробиологические методы исследования.

Биохимическими, гистологическими, иммунологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано: препарат Лонгидаза регулирует синтез медиаторов воспаления, что определяет его умеренное противовоспалительное действие.

Таким образом, применение Лонгидазы в комплексной терапии обострений хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов при спаечном процессе в малом тазу повышает эффективность проводимой терапии. Достижимый эффект, вероятнее всего, вызван улучшением биодоступности антибактериальных средств в сочетании с Лонгидазой, а также собственной противовоспалительной активностью. Следовательно, применение в комплексной терапии обострения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов Лонгидазы является патогенетически обоснованным у женщин с длительной бактериальной инфекцией.

Заключение

Эффективность и безопасность препарата Лонгидаза в профилактике и лечении спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в том числе трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите, подтверждена клиническими испытаниями в ведущих научно-исследовательских институтах и клинических больницах России. Следствием проведенных исследований явилось:

- исчезновение тянущих болей внизу живота;
- исчезновение мажущих выделений;
- уменьшение объема менструальной кровопотери;

- значительное уменьшение или исчезновение менструальных болей;
 - прекращение белей;
 - восстановление проходимости маточных труб у 88,3% пациенток с внутриматочными синехиями I–II степени (по данным эхосальпингографии);
 - восстановление проходимости маточных труб с одной или обеих сторон у 60% пациенток со спаечным процессом в малом тазу III–IV степени;
 - отсутствие деформации полости матки (по данным гистероскопии) у 88,8% пациенток с внутриматочными синехиями I–II степени;
 - восстановление нормальной структуры эндометрия у всех женщин, прошедших лечение;
 - наступление беременности и рождение детей при последующем наблюдении в течение года у пациенток с диагнозом «трубно-перитонеальное бесплодие» в 70% случаев.
- Одним из основных преимуществ препарата Лонгидаза является то, что он относится к практически нетоксичным соединениям: не обладает мутагенной, поликлональной активностью, не оказывает мутагенного, канцерогенного, эмбрио- и генотоксического действия [14], не оказывает влияния на пре- и постнатальное развитие плода. При клиническом применении Лонгидазы не отмечено местных и системных побочных реакций. ☺

Литература

1. Meyer K. Hyaluronidases // The Enzymes. 3rd ed. Vol. 5. / ed. by P.D. Boyer. N.Y.: Academic Press, 1971. P. 307–320.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. М.: МИА, 2006.
3. Eckert L.O., Hawes S.E., Wölner-Hanssen P.K. et al. Endometritis: the clinical-patologic syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186. № 4. P. 690–695.
4. Баранов В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2002.
5. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. N.Y.: Arnold, 2002.
6. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Шуришалина А.В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
8. Haggerty C.L., Ness R.B., Amortegui A. et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 188. № 1. P. 141–148.
9. Сковородникова Н.Г. Клинические аспекты хронического эндометрита. Сборник статей по материалам 70-й Юбилейной итоговой научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова / под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. Томск, 2011.
10. Shelton A.J., Harher J.M., Dorman J.S. et al. Association between familial autoimmune disease and recurrent spontaneous abortions // Am. J. Reprod. Immunol. 1994. Vol. 32. № 2. P. 82–87.
11. Гаспаров А.С., Волков Н.И., Гатаулина Р.Г. и др. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин // Проблемы репродукции. 1999. № 2. С. 43–47.
12. Pelosi M.A. 3rd, Pelosi A. A simplified method of open laparoscopic entry and abdominal wall adhesiolysis // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparoscop. 1995. Vol. 3. № 1. P. 91–98.
13. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В. Значение лапароскопии в клинике бесплодия: структура и частота патологии, эффективность лечения // Проблемы репродукции. 1996. № 2. С. 35–37.
14. Иванова А.С., Юрьева Э.А., Длин В.В. Фиброзирующие процессы. Патофизиология соединительной ткани. Методы диагностики и принципы коррекции фиброза: диагностический справочник. М.: Оверлей, 2008. С. 196.

Opportunities for using hyaluronic acid-containing drugs in gynecology

V.Ye. Balan, A.S. Zhuravel

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Contact person: Vera Yefimovna Balan, balanmed@gmail.com

Therapeutic effect of hyaluronidase is based on its ability to hydrolyze hyaluronic acid as a main substrate of connective tissue. Such activity of this enzyme is used in treatment of scar formations such as sclerodermia, joint contractures, burn injuries, and fibrous tissues. By using Longidaza containing hyaluronidase we considered an opportunity for its administration in obstetrics and gynecology for prevention and treatment of pelvic adhesive disease under inflammatory diseases of the internal genital organs, including chronic endometritis.

Key words: hyaluronic acid, hyaluronidase, chronic endometritis, adhesive disease, tubo-peritoneal infertility