

Клиническое исследование (II фаза) эффективности и безопасности препарата Лонгидаза (суппозитории) у больных со спаечным процессом, обусловленным воспалительными заболеваниями органов малого таза

В.Н. Прилепская¹, Э.Р. Довлетханова^{✉1}, А.В. Ледина², А.В. Тагиева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются значимой проблемой гинекологии. Основная стратегия их лечения предусматривает использование в первую очередь антибактериальных препаратов для элиминации инфекции в сочетании с противовоспалительной, инфузионно-трансфузионной, антикоагулянтной и десенсибилизирующей терапией. Хронические воспалительные процессы могут привести к изменениям иммунной системы, что снижает эффективность терапии, приводит к спаечному процессу, непроходимости маточных труб, бесплодию. Это подчеркивает важность разработки новых методов лечения ВЗОМТ, в том числе с применением препаратов, обладающих иммуномодулирующей, антиоксидантной, ферментативной активностью, способных повышать общую резистентность организма к инфекциям.

Цель. Оценить эффективность использования препарата Лонгидаза® в терапии спаечного процесса малого таза для улучшения исходов патологического процесса при хронических ВЗОМТ.

Материалы и методы. В исследование включили 50 женщин репродуктивного возраста с установленными хроническими ВЗОМТ и спаечным процессом в возрасте от 18 до 42 лет, средний возраст составил 29,4±5,8 года. Участниц случайным образом распределили в 2 группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам. Пациентки основной группы (30 человек) получали терапию препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ по 1 суппозиторию ректально 1 раз в 3 дня 10 введений, далее по 1 суппозиторию 1 раз в 5 дней 5 введений (общий курс – 15 суппозиториях Лонгидазы 3000 МЕ). Пациентки контрольной группы (20 человек) получали препарат плацебо. Курс лечения составил 55 дней. Наблюдение за больными осуществлялось до 140 дней от начала терапии.

Результаты. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии существенных изменений и отрицательного влияния проведенного лечения на биохимические параметры крови в обеих группах. У 35% пациентов в основной группе уровень пептид-связанного оксипролина не изменился, 46% ответили на терапию его повышением, 11% пациентов – снижением уровня белково-связанного оксипролина, что свидетельствует об активизации процессов распада коллагеновых белков и снижения их синтеза. Анализ индивидуальных показателей циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до и после окончания лечения показал, что в основной группе (Лонгидаза) наблюдалось достоверное снижение ЦИК (36,1±1,4 и 30,8±0,8 соответственно), что указывает на уменьшение выраженности воспалительного процесса. Снижение болевого синдрома, более выраженное в процессе лечения в основной группе по сравнению с группой контроля (30% против 15%), вероятно связано с разрешением хронического воспалительного процесса и коррелирует с изменениями ЦИК. Наступление беременности у 10 (33,3%) пациенток в основной группе свидетельствует об эффективности бовгиалуронидаза азоксимера (Лонгидаза®) как препарата с противовоспалительным и противофиброзным действием.

Заключение. Исследование определило возможность применения Лонгидазы суппозиториях 3000 МЕ в комплексной терапии больных со спаечным процессом в малом тазу на фоне хронических ВЗОМТ.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, ВЗОМТ, спаечный процесс в малом тазу, женское бесплодие, Лонгидаза, бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования: Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Ледина А.В., Тагиева А.В. Клиническое исследование (II фаза) эффективности и безопасности препарата Лонгидаза (суппозитории) у больных со спаечным процессом, обусловленным воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2024;26(2):141–149. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202802

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Довлетханова Эльмира Робертовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_dovletkhanova@oparina4.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru

Ледина Антонина Виталиевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: antoninaledina@yandex.ru

Тагиева Айгюн Васифовна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_tagieva@oparina4.ru

[✉]Elmira R. Dovletkhanova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_dovletkhanova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-2835-6685

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Antonina V. Ledina – D. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: antoninaledina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6354-0475

Aigun V. Tagieva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_tagieva@oparina4.ru

Clinical study (phase II) of the efficacy and safety of Longidase (suppositories) in patients with adhesions due to pelvic inflammatory disease: A blinded, placebo-controlled, randomized study

Vera N. Prilepskaya¹, Elmira R. Dovletkhanova^{✉1}, Antonina V. Ledina², Aigun V. Tagieva¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Background. Pelvic inflammatory disease (PID) is a significant gynecological problem. The main treatment strategy involves antibacterial drugs to eliminate the infection in combination with anti-inflammatory, infusion, transfusion, anticoagulant, and desensitization therapy. Chronic inflammatory processes can induce changes in the immune system, thus reducing the effectiveness of treatment, causing adhesions, obstruction of the fallopian tubes, and infertility. It emphasizes the importance of developing new PID treatment methods, including using agents with immunomodulatory, antioxidant, and enzymatic activity that can increase the body's overall resistance to infections.

Aim. To evaluate the effectiveness of Longidase® in treating pelvic adhesions to improve the outcomes in chronic PID.

Materials and methods. The study included 50 women of reproductive age with established chronic PID and adhesions aged 18 to 42 years with a mean age of 29.4±5.8 years. The subjects were randomly assigned to two groups comparable in their main prognostic features. Patients of the main group (30 people) received treatment with Longidase® 3000 IU 1 suppository rectally once every 3 days, 10 doses, then 1 suppository once every 5 days, 5 doses (the total course is 15 doses of Longidase suppositories 3000 IU). Patients in the control group (20 people) received placebo. The treatment course was 55 days. The patients were followed up for up to 140 days from the start of therapy.

Results. The results show no significant changes and the negative effect of the treatment on the blood chemistry parameters in both groups. In 35% of patients in the main group, the level of peptide-bound oxyproline did not change; 46% responded to therapy with its increase and 11% with a decrease, which indicates the activation of the decomposition of collagen proteins and a decrease in their synthesis. Analysis of individual levels of circulating immune complexes (CIC) before and after treatment showed a significant decrease in CIC in the main group (Longidase) vs. control group (36.1±1.4 and 30.8±0.8, respectively), which indicates a decrease in the severity of the inflammation. The pain relief, more pronounced during treatment in the main group than in the control group (30% vs. 15%), is probably due to the resolution of the chronic inflammation and correlates with changes in CIC. The onset of pregnancy in 10 (33.3%) patients in the main group indicates the effectiveness of bovyhialuronidase azoximer (Longidase®) as an anti-inflammatory and anti-fibrotic agent.

Conclusion. The study showed the possibility of using Longidase 3000 IU suppositories in the complex therapy of patients with pelvic adhesions due to chronic PID

Keywords: chronic pelvic inflammatory disease, PID, pelvic adhesions, female infertility, Longidase, bovyhialuronidase azoximer

For citation: Prilepskaya VN, Dovletkhanova ER, Ledina AV, Tagieva AV. Clinical study (phase II) of the efficacy and safety of Longidase (suppositories) in patients with adhesions due to pelvic inflammatory disease: A blinded, placebo-controlled, randomized study. *Gynecology*. 2024;26(2):141–149. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202802

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой группу инфекционно-опосредованных воспалительных заболеваний, поражающих органы верхнего отдела женской репродуктивной системы. К ним относятся эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит и их комбинации [1]. ВЗОМТ представляют серьезную проблему здравоохранения, оказывают существенное влияние на здоровье женщин репродуктивного возраста и занимают лидирующее положение в структуре общей гинекологической заболеваемости, являясь наиболее частой причиной госпитализаций [2].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2022 г.) в мире ежегодно регистрируют 448 млн новых случаев ВЗОМТ, что составляет до 60% общего числа гинекологических заболеваний [3]. Центры по контролю и профилактике заболеваний сообщают о поставленном диагнозе ВЗОМТ у более чем 1 млн женщин ежегодно, причем около 2,5 млн пациенток находятся в репродуктивном возрасте. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 17–28 лет и составляет 4–12%, что коррелирует с сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции среди молодых женщин [4].

Воспалительный процесс при ВЗОМТ инициируется ретроградным перемещением микроорганизмов из нижних отделов половых путей, что приводит к поражению верхних отделов репродуктивных органов [5]. Результатом ВЗОМТ могут быть хроническая тазовая боль, внематоч-

ная беременность, спаечный процесс в малом тазу, бесплодие и невынашивание беременности, при этом для каждой 8-й женщины с ВЗОМТ в анамнезе характерны эти осложнения [6].

Смешанный характер инфекции и высокая частота бесконтрольного многократного использования антибактериальных препаратов способствуют развитию антибиотикорезистентности, что затрудняет лечение и ухудшает прогноз для пациенток [7].

Для лечения ВЗОМТ используют антимикробную, противовоспалительную, инфузионно-трансфузионную, антикоагулянтную, десенсибилизирующую терапию и др. [8]. Основной целью лечения является обеспечение элиминации всего спектра возможных возбудителей (гонококков, хламидий, генитальной микоплазмы, грамотрицательной кишечной микрофлоры, грамположительных аэробов, анаэробов и др.) [9]. При этом необходим тщательный контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата при отсутствии эффекта в течение 48–72 ч и/или развитии нежелательных побочных лекарственных реакций у пациентки [10].

При длительно текущих воспалительных процессах лечение может не оказывать ожидаемого эффекта с развитием хронических воспалительных процессов, сопровождающихся изменениями иммунной системы организма, которые влияют не только на течение, но и на исход заболевания [11].

Общее снижение иммунологической резистентности организма к инфекциям и наличие хронической эндогенной

интоксикации являются предрасполагающими факторами повышения риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин [12].

Все это служит основанием для разработки и изыскания новых лечебных средств и методов, оказывающих не только эффективное терапевтическое воздействие, но и направленных на профилактику спаечного процесса, влияющих на восстановление функции нарушенного иммунного статуса пациентки, обладающих противовоспалительным и антиоксидантным действием [13].

Примером препарата, удачно сочетающего перечисленные эффекты, является Лонгидаза® – бовгиалуронидаза азоксимер, который представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина*. Бовгиалуронидаза азоксимер обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат) – «цементирующее» вещество соединительной ткани*.

Ферментные препараты уже несколько десятилетий успешно применяют врачи различных специальностей, в том числе и гинекологи при воспалительных заболеваниях. Способность энзимов активировать действие антибиотиков, облегчать их проникновение в ткани и повышать в результате этого эффективность терапии установлена в ряде экспериментальных и клинических наблюдений [14–16].

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» проведено исследование, целью которого стала оценка эффективности использования Лонгидазы в терапии спаечного процесса малого таза для улучшения исходов патологического процесса при хронических ВЗОМТ. Исследование проводили по протоколу ЛГ-суп-070204-Исп с марта 2005 по май 2007 г. (с учетом анализа и обработки полученных результатов). Вид исследования: слепое рандомизированное плацебо-контролируемое.

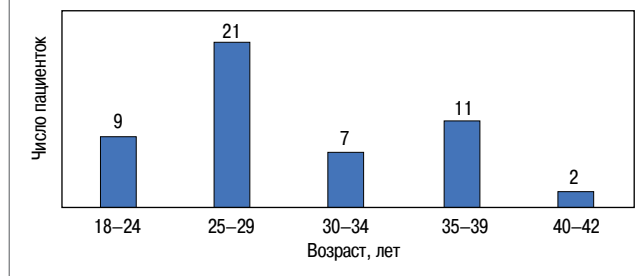
Критериями включения стали: возраст от 18 до 50 лет, адекватная контрацепция, спаечный процесс в малом тазу на фоне ВЗОМТ (длительность заболевания >1 года). **Критериями невключения явились:** участие пациентки в любом другом исследовании, аутоиммунные заболевания, наличие острых воспалительных заболеваний (специфической и неспецифической этиологии), нарушение функции почек, печени, легких в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, наличие психоневрологических заболеваний (отсутствие возможности следовать протоколу), индивидуальная непереносимость Лонгидазы или наличие в анамнезе непереносимости гиалуронидазы (Лидазы или Полиоксидония), прием других ферментных препаратов.

Статистическая обработка полученных результатов

Результаты исследования статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента при отсутствии признаков нормального распределения с помощью непараметрических критериев (Уилкоксона и Манна–Уитни). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0». В табл. указаны средние значения соответствующих параметров и стандартные ошибки среднего ($M \pm m$).

Рис. 1. Распределение женщин по возрасту.

Fig. 1. The distribution of patients by age.



Материалы и методы

В соответствии с критериями включения отобраны 50 женщин репродуктивного возраста с установленными хроническими ВЗОМТ и спаечным процессом, от 18 до 42 лет, средний возраст составил $29,4 \pm 5,8$ года (рис. 1), которых распределили случайным образом (с помощью простой рандомизации методом случайных чисел) на 2 группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам.

Пациентки основной группы (30 человек) получали терапию препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ по 1 суппозиторию ректально 1 раз в 3 дня 10 введений, далее по 1 суппозиторию 1 раз в 5 дней 5 введений (общий курс – 15 суппозитория Лонгидазы 3000 МЕ). Пациентки контрольной группы (20 человек) получали препарат плацебо, свечи торпедообразной формы светло-желтого цвета на основе масла какао, которые вводили по схеме, аналогичной введению Лонгидазы. Курс лечения для пациенток обеих групп составил 55 дней. В дальнейшем наблюдение за больными осуществлялось до 140 дней от начала терапии. В течение всего периода наблюдения участницы не получали других ферментных и иммуномодулирующих препаратов.

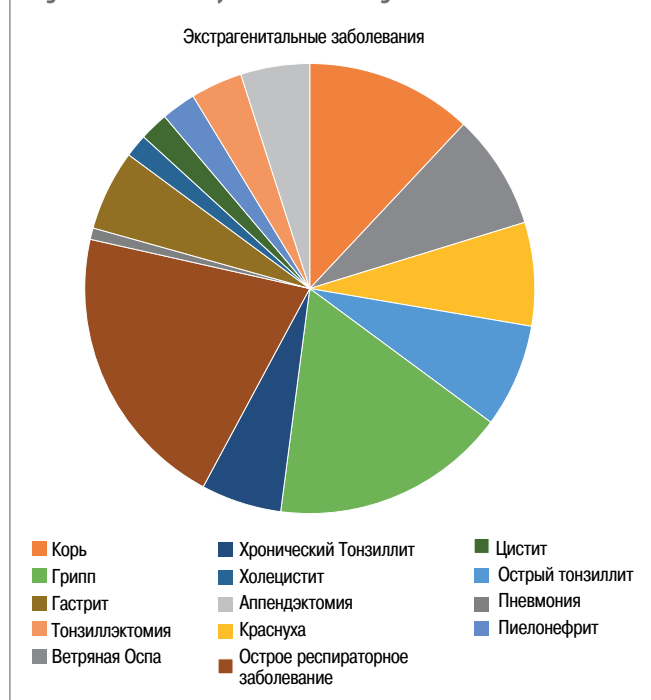
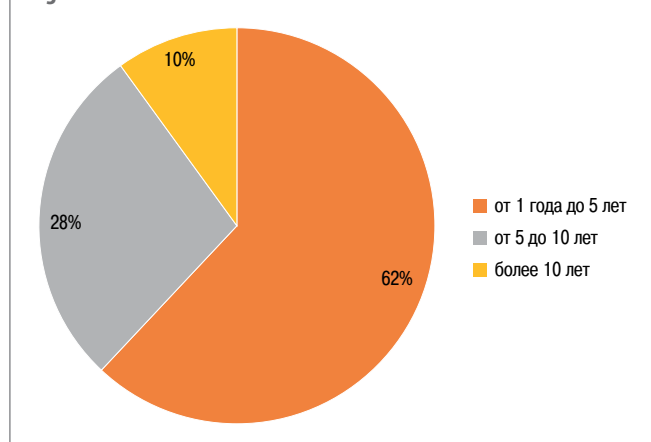
По результатам анамнеза выявлено, что пациентки в течение жизни перенесли различные экстрагенитальные заболевания, в том числе инфекционные (корь, ветряная оспа, краснуха), острое респираторное заболевание, грипп, острый тонзиллит, хронический тонзиллит, пневмония, холецистит, пиелонефрит и др. К периоду обследования у 37 пациенток выявлены хронические заболевания: хронический гастрит, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит в стадии стойкой ремиссии (рис. 2).

Анализ особенностей половой жизни пациенток выявил, что 38 (76%) женщин начали половую жизнь до 18 лет. Средний возраст полового дебюта составил 18,3 года ($19,0 \pm 4,8$). Среднее число половых партнеров составило $2,9 \pm 2,6$. Половую жизнь вне брака начали 35 (70%) пациенток. Более трех половых партнеров отметили 22 (44%) пациентки.

При изучении менструальной функции внимание уделяли ее характеру и особенностям становления. У 40 (80%) пациенток менархе наступило своевременно в возрасте от 11 до 14 лет, у 10 (20%) женщин отметили позднее становление менструальной функции (от 15 до 18 лет). Средний возраст наступления менархе – $13,5 \pm 1,3$ года. У 34 (68%) наблюдаемых женщин менструальный цикл установился сразу, у 16 (32%) – в сроки от 6 мес до 1,5 лет.

Болезненная менструация (дисменорея) отмечена у 23 (46%) пациенток, обильная (полименорея) – у 5 (10%) женщин.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза®. Согласовано Минздравом России от 17.06.2021

Рис. 2. Анамнестические данные пациенток в процессе скринингового обследования.**Fig. 2. Patient history data at screening.****Рис. 3. Продолжительность ВЗОМТ.****Fig. 3. PID duration.**

Все 50 пациенток жили регулярной половой жизнью. У 37 (74%) из них в анамнезе были беременности. У большинства женщин (31, 62%) – от 1 до 3 беременностей, у 6 (12%) – более трех беременностей. У 21 (42%) женщины беременности закончились родами: у 16 (32%) – первые срочные роды, у 5 (10%) – двое родов. У 28 (56%) женщин беременности закончились медицинскими абортми: у 9 (18%) – 1 аборт, у 7 (14%) – 2, у 8 (16%) – 3, у 4 женщин (8%) – более 3 абортов, у 17 пациенток (34%) в анамнезе был самопроизвольный выкидыш.

Гинекологический анамнез показал, что 20 (40%) пациенток страдали бесплодием, длительность которого составляла от 1 года до 5 лет (табл. 1).

Продолжительность течения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов колебалась от 1 года до 18 лет. Установлено, что большинство пациенток страдали ВЗОМТ от 5 до 10 лет – 14 (28%) женщин и от

Таблица 1. Гинекологический анамнез пациенток, включенных в исследование**Table 1. Gynecological history of study patient**

| Заболевание в анамнезе | Пациентки | |
|--------------------------------------|-----------|----|
| | абс. | % |
| Вульвовагинальный кандидоз | 4 | 8 |
| Бактериальный вагиноз | 8 | 16 |
| Микоплазменная инфекция | 2 | 4 |
| Гиперплазия/полипы эндометрия | 4 | 8 |
| Папилломавирусная инфекция | 6 | 12 |
| Предменструальный синдром | 3 | 6 |
| Миома матки | 4 | 8 |
| Генитальный эндометриоз | 4 | 8 |
| Бесплодие | 20 | 40 |
| Привычное невынашивание беременности | 11 | 22 |
| Дисменорея | 23 | 46 |
| Полименорея (меноррагия) | 5 | 10 |

1 до 5 лет – 31 (62%) пациентка. У 5 (10%) больных длительность заболевания составила более 10 лет (рис. 3).

Бимануальное исследование выявило у всех пациенток изменения, характерные для спаечного процесса в малом тазу той или иной степени выраженности: ограничение подвижности матки и придатков, наличие тяжести и болезненности различной степени интенсивности при пальпации, укорочение сводов влагалища.

Учитывая необходимость предупреждения беременности во время всего курса лечения и 3 мес после окончания терапии, были рекомендованы барьерные методы контрацепции или комбинированные оральные контрацептивы.

Сопутствующая терапия

Пациентки, у которых в процессе скринингового обследования выявили генитальные инфекции (вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, уреоплазменная инфекция) получали этиопатогенетическое лечение по стандартным схемам до достижения положительного эффекта, который был подтвержден при повторном микроскопическом, микробиологическом обследовании и методом полимеразной цепной реакции.

Критерии оценки эффективности и безопасности лечения

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата Лонгидаза® оценивались в соответствии с клинической картиной и показателями основных лабораторных критериев при каждом посещении: общее состояние пациентки, гинекологическое обследование, температура тела, пульс, систолическое и диастолическое давление.

Гематологические параметры оценивались дважды. Для всех пациенток, включенных в исследование, выполняли клинический анализ крови методом визуальной микроскопии с окраской мазка по Романовскому-Гимзе до начала лечения и после его окончания. Биохимический анализ крови проводили всем пациенткам до начала исследования, а включенным в исследование – после окончания лечения с использованием стандартных биохимических диагностических наборов.

Таблица 2. Динамика болевого синдрома в период наблюдения
Table 2. Change over time of pain during the follow-up period

| Группы | Дисменорея, абс (%) | | |
|-----------------------|---------------------|----------------------|--------------|
| | до лечения | после лечения | |
| | | уменьшение симптомов | без динамики |
| Основная (Лонгидаза) | 12 (40) | 9 (30) | 3 (10) |
| Контрольная (плацебо) | 11 (55) | 3 (15) | 8 (40) |

Таблица 3. Наступление беременности после проведенного курса лечения

| Группы | Беременность, абс (%) | |
|-----------------------|-----------------------|---------------|
| | до лечения | после лечения |
| | | |
| Основная (Лонгидаза) | 0 (0,0) | 10 (33,3) |
| Контрольная (плацебо) | 0 (0,0) | 1 (5,0) |

До начала лечения и после его окончания проводили исследование уровня иммуноглобулинов (Ig) сыворотки крови А, G, M, E и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови на основе метода преципитации растворами 3 и 4% полиэтиленгликоля (ЦИК в ПЭГ3%, ЦИК в ПЭГ4%). Исследование уровня аутоантител к эластину и коллагену проводили четырежды: на 0, 16, 56 и 140-й день от начала лечения.

Эффективность препарата оценивалась путем анализа изменений клинической симптоматики, данных гинекологического обследования, при котором обращали внимание на выраженность симптомов, характерных для ВЗОМТ: болезненность при пальпации матки и придатков, тяжесть в области придатков, ограничение подвижности матки, наличие образований в области малого таза и характер выделений из половых путей.

Анализ безопасности применения препарата проводился на основании оценки побочных реакций (аллергических реакций, отрицательной динамики гематологических, биохимических, иммунологических и ультразвуковых параметров). В случае развития побочных реакций применение препарата прекращалось, больная исключалась из анализируемой группы, ей оказывалась необходимая терапия, направленная на купирование симптомов, заполнялась карта побочных эффектов. Все данные о неблагоприятных явлениях вносились в первичную документацию пациенток.

Обсуждение полученных результатов

Клиническая оценка эффективности терапии

До лечения диагноз «дисменорея» как сопутствующее заболевание выявлен у 12 (40%) пациенток в основной группе и у 11 (55%) в группе контроля. На фоне лечения препаратом Лонгидаза® у 7 (23,3%) пациенток через 1 мес лечения (в среднем после введения 8–10 суппозитория) боли значительно уменьшились, у 2 (6,7%) женщин полностью исчезли, у 3 (10%) пациенток состояние оставалось без динамики. В группе контроля только у 3 (15%) пациенток интенсивность болей уменьшилась через аналогичный промежуток времени, а у остальных оставалась без изменений (табл. 2).

Через 3 мес после окончания комплексного лечения (антибактериальной, противовоспалительной, гормональной и ферментной терапии с применением Лонгидазы) у

Таблица 4. Гематологические показатели в исследуемых группах больных

| Показатель | Норма | Основная группа (Лонгидаза) | | Контрольная группа (плацебо) | |
|-------------------------------------|-----------|-----------------------------|-------------|------------------------------|-----------|
| | | 0-й день | 56-й день | 0-й день | 56-й день |
| | | Гемоглобин, г/л | 120,0–140,0 | 130,0±2,0 | 131,2±2,1 |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 3,5–5,8 | 4,4±0,1 | 4,3±0,1 | 4,4±0,1 | 4,2±0,1 |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 3,5–10,0 | 5,9±0,3 | 6,3±0,4 | 6,3±0,5 | 6,2±0,5 |
| Нейтрофилы п/я, % | 1,0–6,0 | 1,5±0,4 | 3,4±0,5 | 3,6±1,0 | 3,6±0,6 |
| Нейтрофилы с/я, % | 47,0–72,0 | 58,1±42,7 | 65,0±2,1 | 60,2±2,4 | 60,4±3,2 |
| Эозинофилы, % | 0,5–5,0 | 1,9±0,3 | 1,4±0,2 | 1,3±0,2 | 1,6±0,3 |
| Базофилы, % | 0,0–1,0 | 0,5±0,1 | 0,5±0,1 | 0,5±0,1 | 0,7±0,2 |
| Лимфоциты, % | 19,0–37,0 | 32,1±2,1 | 26,5±1,6 | 28,9±2,6 | 26,9±2,6 |
| Моноциты, % | 3,0–11,0 | 5,9±0,5 | 4,0±0,5 | 6,1±0,8 | 3,3±0,7 |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч | 2,0–6,0 | 9,9±1,1 | 11,9±1,2 | 15,4±2,3 | 11,6±1,9 |

6 (20%) пациенток, страдающих длительным бесплодием от 2 до 10 лет, наступила беременность.

Кроме того, беременность наступила у 4 (13,3%) женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, в группе, получавшей Лонгидазу.

В группе контроля беременность наступила у 1 (5%) пациентки; табл. 3.

В обеих группах не отмечено статистически достоверных различий в показателях температуры тела, артериального давления, пульса. Данный факт можно объяснить включением в группы пациенток вне обострения воспалительного процесса.

Клинико-гематологическая эффективность терапии

В основной группе на фоне применения препарата Лонгидаза® суппозитории 3000 МЕ и в группе контроля не наблюдалось статистически достоверных изменений клинико-гематологических показателей крови. Средние величины показателей крови в обеих группах до лечения не были изменены по отношению к норме и не менялись на фоне лечения (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных изменений и отрицательного влияния проведенного лечения на биохимические параметры крови в обеих группах (табл. 5).

Оценка уровня показателей обмена коллагеновых белков в плазме крови

По содержанию белково-связанного оксипролина (БСО) в сыворотке или плазме крови можно судить об интенсивности процессов синтеза коллагеновых белков в организме. В частности, уровень пептидно-связанного оксипролина (ПСО) в крови отражает интенсивность процессов распада коллагена.

На доклиническом этапе изучения фармакологических свойств Лонгидазы показано, что курс внутримышечных инъекций препарата в дозе 500 МЕ/кг по 1 разу в неделю вызывает у животных с экспериментальным силикозом распад гранулематозно-фиброзной ткани в легких, что подтверждено гистологическими исследованиями. Отражением регрессии фиброза в легких явилось увеличение в сыворотке крови животных ПСО и снижение БСО.

Таблица 5. Биохимические показатели в исследуемых группах больных**Table 5. Blood chemistry parameters in the study groups of patients**

| Показатель | Основная группа (Лонгидаза) | | Контрольная группа (плацебо) | |
|------------------------------|-----------------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| | 0-й день | 56-й день | 0-й день | 56-й день |
| Общий белок, г/л | 75,7±1,0 | 73,1±1,3 | 72,3±1,9 | 72,1±1,5 |
| Мочевина, моль/л | 4,1±0,2 | 4,1±0,2 | 3,6±0,4 | 4,6±0,4 |
| Креатинин, мкмоль/л | 68,4±2,9 | 75,9±3,2 | 69,2±4,7 | 62,8±7,6 |
| Холестерин, ммоль/л | 4,7±0,2 | 5,0±0,3 | 4,2±0,2 | 4,5±0,4 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 14,2±0,9 | 16,2±0,8 | 18,3±1,4 | 16,8±1,5 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,9±0,9 | 4,8±0,1 | 5,0±0,2 | 4,7±0,1 |
| Щелочная фосфатаза, У/л | 125,8±6,2 | 146,0±7,2 | 144,1±9,3 | 158,2±6,9 |
| Аланинаминотрансфераза, У/л | 12,1±1,7 | 11,1±0,8 | 11,8±1,9 | 13,9±2,0 |
| Аспаратаминотрансфераза, У/л | 14,0±1,5 | 11,1±0,7 | 12,3±1,5 | 14,0±1,5 |
| С-реактивный белок, мг/л | 1,4±0,4 | 0,6±0,1 | 0,8±0,4 | 0,5±0,5 |

По аналогии с описанными экспериментальными данными мы предприняли попытку использовать указанные диагностические тесты с целью оценки влияния препарата Лонгидаза® суппозитории 3000 МЕ на состояние спаечного процесса в малом тазу. У всех больных, включенных в исследование, проводилась оценка уровня БСО и ПСО до начала лечения, после введения 5 свечей с Лонгидазой (на 16-й день), в конце курса терапии после введения 15 суппозиториями (на 56-й день) и через 12 нед после окончания лечения (на 140-й день).

Установлено, что средние показатели ПСО в основной и контрольной группах изменялись незначительно как до, так и после лечения (от 1,5 до 1,7 мкг/мл). Синтез коллагеновых белков, оцениваемый по БСО, также изменялся незначительно и в группе Лонгидазы, и в группе плацебо. Получены сходные цифры: до начала лечения – 4,6±1,0 и 4,8±1,3 мкг/мл, соответственно, на 56-й день – 5,5±1,1 и 5,6±1,0 соответственно.

Таким образом, исследуемые показатели при анализе средних величин как в основной, так и в контрольной группе до и после курса терапии колебались незначительно.

По-видимому, это связано с тем, что БСО и ПСО не являются специфичными критериями для оценки спаечного процесса в малом тазу, а отражают уровень обмена соединительной ткани в организме в целом. Если учесть, что соединительная ткань составляет более 50% массы тела (кожа, кости, строма внутренних органов), то становится понятным сколь малый процент занимает измененная спайками соединительная ткань в малом тазу.

В то же время, если проследить индивидуальные показатели уровня ПСО – маркера процессов деструкции соединительной ткани, можно отметить, что пациенты по-разному отвечали на курс терапии. Так, у 35% пациентов в основной группе уровень ПСО не изменялся, 46% больных отвечали на терапию повышением уровня ПСО, 11% пациентов отвечали снижением уровня БСО, что свидетельствует об активизации процессов распада коллагеновых белков и снижением их синтеза на 56-й день наблюдения.

При сравнении данных биохимических показателей обмена коллагеновых белков можно предположить, что применение препарата Лонгидаза® активирует процесс распада коллагеновых белков в организме. Полученные результаты коррелируют с уменьшением выраженности болевого синдрома у 30% больных и наступлением беременности у 34%.

Таблица 6. Иммунологические показатели в исследуемых группах больных**Table 6. Immunological parameters in the study groups of patients**

| Показатель | Норма | Основная группа (Лонгидаза) | | Контрольная группа (плацебо) | |
|--------------------|----------|-----------------------------|------------------|------------------------------|-------------|
| | | 0-й день | 56-й день | 0-й день | 56-й день |
| IgG, мг% | 900–1800 | 1395,9±58,2 | 1400,8±63,7 | 1376,4±67,5 | 1240,4±73,0 |
| IgA, мг% | 100–350 | 219,2±19,0 | 211,3±17,9 | 185,3±23,8 | 158,8±14,9 |
| IgM, мг% | 80–250 | 192,2±13,8 | 193,8±15,4 | 159,8±17,6 | 163,1±19,5 |
| IgE, МЕ | <130 | 61,8±10,2 | 52,3±8,4 | 32,6±7,2 | 43,4±9,5 |
| ЦИК, ПЭГ3%, ед. ОП | 14–35 | 36,1±1,4 | 30,8±0,8* | 33,8±1,9 | 32,7±1,6 |
| ЦИК, ПЭГ4%, ед. ОП | 50–90 | 93,0±2,0 | 88,5±1,5 | 91,0±2,6 | 87,8±2,6 |

*значимое изменение по сравнению с 0-м днем ($p < 0,05$).

Таблица 7. Анализ индивидуальных отклонений уровня ЦИК**Table 7. Analysis of individual deviations in the level of circulating immune complexes**

| Повышение ЦИК | Основная группа (Лонгидаза, n=29), абс. (%) | | Контрольная группа (плацебо, n=20), абс. (%) | |
|---------------|---|-----------|--|-----------|
| | 0-й день | 56-й день | 0-й день | 56-й день |
| в ПЭГ3% | 13 (44,8) | 2 (6,9)* | 7 (35,0) | 7 (35,0) |
| в ПЭГ4% | 19 (65,5) | 8 (27,6) | 10 (50,0) | 5 (25,0) |

*значимое изменение по сравнению с 0-м днем ($p < 0,05$).

Влияние терапии на иммунологические показатели

Значения исследованных показателей иммунного статуса в обеих группах достоверно не различались как до, так и после лечения (табл. 6).

Выявлено незначительное повышение показателей ЦИК до лечения, что, вероятно, свидетельствует о наличии хронического воспаления с аутоиммунным компонентом.

Как видно из данных, приведенных в табл. 5, в основной группе наблюдается достоверное снижение ЦИК в ПЭГ3%. Следует отметить, что указанный положительный эффект отмечался уже к 16-му дню терапии.

При анализе индивидуальных показателей ЦИК продемонстрировано, что после терапии в обеих группах наблюдалось снижение частоты повышения уровня ЦИК в ПЭГ4% (табл. 7). Вероятно, снижение ЦИК в ПЭГ4% отражает уменьшение выраженности воспалительного процесса в результате стандартной терапии.

Повышение уровня ЦИК в ПЭГ3% наблюдалось до лечения в основной группе у 44,8%, в контрольной – у 35%. После лечения в группе пациенток, получавших Лонгидазу, отмечено статистически достоверное снижение ЦИК в ПЭГ3% с 36,1 до 30,8 ед. ОП (единиц оптической плотности). Повышенный уровень ЦИК сохранялся у 7% больных. В контрольной группе повышенный уровень ЦИК в ПЭГ3% наблюдался у 35% пациенток.

Оценка безопасности терапии

В контрольной группе пациенток, получавших плацебо (свечи с маслом какао, не содержащие активных веществ),

ни в одном случае не отмечено возникновения неблагоприятных явлений. У 1 пациентки из основной группы после приема 7 суппозитория на 21-й день наблюдалось обострение хронического цистита, что послужило причиной исключения пациентки из исследования.

У 29 больных, получавших суппозитории Лонгидаза® 3000 МЕ в течение 55 дней, отметили хорошую переносимость, ни местных, ни общих побочных реакций не выявили.

С целью контроля оценки безопасности терапии трижды проводили ультразвуковое исследование органов малого таза всем пациенткам, включенным в исследование: в процессе скринингового обследования, на 56 и 140-й день от начала лечения. Результаты ультразвукового исследования показали, что до применения и на фоне применения Лонгидаза и плацебо отрицательные явления отсутствовали.

На протяжении всего периода наблюдения не отмечали существенных изменений гематологических и биохимических показателей крови. Во обеих группах до и после лечения не выявлено повышения уровня ЦИК, а также аутоантител к коллагену и эластину, что косвенно свидетельствует об отсутствии признаков аутоиммунного воспаления.

Наблюдалась положительная динамика снижения болевого синдрома в процессе лечения, что, вероятно, связано с разрешением хронического воспалительного процесса. Более выраженный эффект отмечался в основной группе получавших препарат Лонгидаза®, в отличие от пациенток контрольной группы, которым назначали стандартную терапию и плацебо, что подтверждается результатами клинико-лабораторных исследований.

Высокая клиническая эффективность в основной группе объясняется аннотированными противовоспалительными свойствами препарата: его влиянием на синтез медиаторов воспаления, а также антирадикальной активностью. Бовгиалуридаза азоксимер (Лонгидаза®) регулирует синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α) и способна ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. В процессе гидролиза (деполимеризации), происходящего при применении Лонгидаза, увеличивается проницаемость тканей, улучшается их трофика, уменьшается отек, рассасываются гематомы, повышается эластичность рубцово-измененных тканей, устраняются контрактуры и спайки [15, 16].

На фоне лечения препаратом Лонгидаза® уменьшились или полностью исчезли проявления дисменореи более чем у 1/3 пациенток через 1 мес после начала применения Лонгидаза, что также подтверждает эффективность препарата в лечении женщин, страдающих ВЗОМТ.

За период наблюдения отмечено наступление беременностей у 10 (33,3%) пациенток в основной группе, и у 1 (5%) больной в группе контроля, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на течение заболевания.

Заключение

Таким образом, исследование определило возможность применения препарата Лонгидаза® суппозиториями 3000 МЕ в комплексной терапии больных со спаечным процессом в малом тазу на фоне хронических ВЗОМТ.

Полученные данные продемонстрировали эффективность и безопасность препарата Лонгидаза® в комплексном лечении ВЗОМТ.

Исследование позволило определить роль включения в комплексную терапию больных с ВЗОМТ препарата Лонгидаза® –

лекарственного средства, обладающего пролонгированным ферментативным свойством, действие которого направлено непосредственно на очаг хронического воспаления.

Препарат Лонгидаза® может быть рекомендован женщинам с хроническими ВЗОМТ и спаечным процессом в малом тазу на фоне хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов, эндометриоза, миомы матки, бесплодия, дисменореи и привычного невынашивания беременности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.Н. Прилепская – концепция и дизайн статьи; В.Н. Прилепская, А.В. Ледина, А.В. Тагиева – проведение исследования, В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова – написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. V.N. Prilepskaya – concept and design of the article; V.N. Prilepskaya, A.V. Ledina, A.V. Tagieva – conducting clinical study, V.N. Prilepskaya, E.R. Dovletkhanova – text development.

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм». При написании статьи авторы сохранили независимость суждений.

Funding source. This study was supported by NPO Petrovax Pharm LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Соответствие принципам этики. Протокол «Клиническое исследование безопасности и терапевтической эффективности препарата Лонгидаза® суппозиториями 3000 МЕ у больных со спаечным процессом в малом тазу на фоне хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов» (II фаза). Код: ЛГ-суп-070204-Гсп, версия от 08.02.04. Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (от 9 ноября 2004 г. №422) на проведение клинических исследований. Одобрение протокола ЛГ-суп-070204-Гсп, версия от 08.02.04 Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств (выписка из протокола №34 от 19 октября 2004 г.).

Compliance with the ethics principles. Protocol "Clinical study of the safety and therapeutic effectiveness of Longidase® 3000 IU suppositories in patients with pelvic adhesions due to chronic inflammatory diseases of the internal reproductive organs" (phase II). Code: ЛГ-суп-070204-Гсп, version dated 08.02.04. Permission of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (dated November 9, 2004 No.422) for clinical trials. Approval of the ЛГ-суп-070204-Гсп protocol, version of 08.02.04 by the Ethics Committee under the Federal Agency for Quality Control of Medicines (extract from Minutes No.34 of October 19, 2004).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. CDC. Pelvic Inflammatory Disease (PID) – STI Treatment Guidelines. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/pid.htm>. Accessed: 14.11.2023.
2. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации. 2021 г. [Vospalitel'nye bolezni zhenskikh tazovykh organov. Klinicheskie rekomendatsii. 2021 g. (in Russian)].
3. Sexually transmitted infections (STIs). World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)). Accessed: 22.08.2022.
4. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29(2):108-14. DOI:10.1177/0956462417744099
5. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al.; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(RR-04):1-187.
6. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., и др. М. 2017 [Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. Savel'evoy GM, Sukhikh GT, Serova VN, et al. Moscow. 2017 (in Russian)].
7. Yusuf H, Trent M. Management of Pelvic Inflammatory Disease in Clinical Practice. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:183-92. DOI:10.2147/TCRM.S350750
8. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician*. 2019;100(6):357-64.
9. Savaris RE, Fuhrich DG, Duarte RV, et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sex Transm Infect*. 2019;95(1):21-7. DOI:10.1136/sextrans-2018-053693
10. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. *Медицинский Совет*. 2018;(7):40-4 [Dovletkhanova ER, Gatsura PR, Mgeryan AN. Medical aspects of pelvic inflammatory diseases. *Medical Council*. 2018;(7):40-4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-7-40-44
11. Das BB, Ronda J, Trent M. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist*. 2016;9:191-7. DOI:10.2147/IDR.S91260
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(4):23-8 [Pestrikova TJu, Iurasov IV, Iurasova EA. Present-day view of the clinical course, diagnosis, and treatment of small pelvic inflammatory diseases in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(4):23-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201515423-28
13. Медяникова И.В., Кравченко Е.Н. Иммунокорректирующая терапия воспалительных заболеваний нижнего отдела женской половой сферы. *Акушерство и гинекология*. 2010;5:107-10 [Medyannikova IV, Kravchenko YN. Immunomodulatory therapy for inflammatory diseases of the lowerfemale sphere. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;5:107-10 (in Russian)].
14. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., и др. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология*. 2022;24(2):144-9 [Orazov MR, Mikhaleva LM, Ismailzade SYa, et al. Title. Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship? *Gynecology*. 2022;24(2):144-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201417
15. Баранов И.И., Кукарская И.И., Карахалис Л.Ю., и др. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(4):65-71 [Baranov II, Kukarskaya II, Karakhalis LYu, et al. Complex approach to pelvic inflammatory diseases treatment. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(4):65-71 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2018-14008
16. Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ*. 2018;2(1):19-22 [Dobrokhotova YuE, Filatova LA, Grishin II. The results of the use of bovhyaluronidase azoximer in the complex therapy of pelvic inflammatory disease. *RMJ*. 2018;2(1):19-22 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU