

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**УДК: 616-08-089+618.1**

**КАРИМОВА УМИДА АРАБЖАНОВНА**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭНЗИМОВ  
РАСТИТЕЛЬНОГО И ЖИВОТНОГО  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ГЕНИТАЛИЙ  
5А510101 – Акушерство и гинекология**

**Д и с с е р т а ц и я  
н а с о и с к а н и е с т е п е н и  
М а г и с т р а**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
Асранкулова Д.Б.**

**Андижан-2015**

## СОДЕРЖАНИЕ

АННОТАЦИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	9
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Современные аспекты патогенеза воспалительных заболеваний придатков матки.....	18
1.2. Значение функционального состава липидных компонентов и функциональных параметров тромбоцитов при воспалительных заболеваниях придатков матки.....	22
1.3. Состояние системы гемостаза у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки .....	27
1.4. Подходы к терапии воспалительных заболеваний придатков матки .....	29
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30
2.1. Клиническая характеристика наблюдаемых больных .....	31
2.2. Общеклинические методы исследования .....	33
2.3. Методика лечения больных с ВЗПМ .....	36
2.4. Специальные методы исследования .....	37
2.4.1. Биохимические методы исследования .....	38
2.4.2. Гемостазиологические методы исследования .....	40
2.5. Статистические методы исследования .....	42
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ .....	45
3.1. Клинические проявления воспалительных процессов придатков матки .....	50
3.2. Состояние фракционного состава липидных компонентов крови и тромбоцитов у женщин с воспалительными заболеваниями	

придатков матки .....	57
3.3. Особенности сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза .....	60
Глава 4. ВЛИЯНИЕ ФЕРМЕНТОТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ .....	65
4.1. Клиническое течение сальпингоофорита на фоне комплексной терапии .....	70
4.2. Состояние фракционного состава липидных компонентов крови и тромбоцитов у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки на фоне комплексной терапии .....	75
4.3. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза на фоне комплексной терапии у женщин с ВЗПМ .....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	91
ВЫВОДЫ .....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	95
ЛИТЕРАТУРА .....	97

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	- аденозиндифосфат
АТФ	- аденозинтрифосфат
ВЗОГ	- воспалительные заболевания органов гениталий
ВЗПМ	- воспалительные заболевания придатков матки
КТ	- каталаза
ЛТВИ	- лейкотриены
ЛПНП	- липопротеид низкой плотности
ЛПВП	- липопротеид высокой плотности
НАДФ	- никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ПМЯН	- полиморфноядерные нейтрофилы
ПГЕ <sub>2</sub>	- простагландин E <sub>2</sub>
ПГН <sub>2</sub>	- простаглицлин
ФАТ	- фактор активации тромбоцитов
ЦАМФ	- циклический аденозинмонофосфат
ЦГМФ	- циклический гуанозинмонофосфат

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

Факультет: лечебный

Кафедра Акушерства-гинекологии

Учебный год: 2012-2015 г.г.

Студент магистратуры:

Каримова Умида Арабжоновна

Научный руководитель: д.м.н.

доцент: Асранкулова, Д.Б

Специальность: акушерство и  
гинекология

**АННОТАЦИЯ МАГИСТРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**Актуальность темы:** Воспалительные заболевания органов малого таза представляют собой одну из основных проблем в гинекологии, оказывающих существенное влияние на здоровье миллионов женщин репродуктивного возраста. Спайки – это тонкое или плотное образование «склеивающее органы между собой». Американским Обществом фертильности предложена классификация спаечного процесса, в зависимости от характера спаек (тонкий, плотный) и степени вовлечения органов малого таза в спаечный процесс (спайки яичников с маточными трубами). В малом тазу возможны спайки яичников с маточными трубами; спайки яичников с широкими маточными, крестцово-маточными связками, маткой; спайки яичников, маточных труб и матки с кишечником и большим сальником. Спаечный процесс в малом тазу, как правило приводит к бесплодию и развитию хронической тазовой боли. Особенно важной при этом является роль спаечного процесса в развитии бесплодия (трубно - перитонельный фактор). Несмотря на активное использование

новых оперативных технологий и огромный выбор препаратов, препятствующих образованию спаечного процесса в малом тазу эта проблема в настоящее время до сих пор остаётся достаточно актуальной.

Проблема охраны здоровья в Узбекистане рассматривается как фактор национальной безопасности и стратегическая цель отечественного здравоохранения.

Одним из основных направлений здравоохранения является профилактика заболеваний воспалительного и дистрофического генеза, к которым можно отнести хронически сальпингофарит который занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний (от 60%-70%) (Аламайзьян Э. К 2001).

Актуальность этой важной медико-социальной проблемы определяется тенденцией к генерализации и хронизации воспалительных процессов развитием серьёзных патологических и патоморфологических изменений в поражённых тканях вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма (В. М. Серов. 2005. В. Е. Радзинский 2008). Наиболее обоснованным при этом можно считать применение фармако-физиотерапевтических методов, Электра и ультрофонофареза различных противовоспалительных и иммуномодулирующих лекарственных веществ (Дубоссарская З.М. Миляновский А.И. Коляденко В.Г.2002. Долго-Сабурова Ю.В. Мирзабалаева А.К.2001.)

В патогенезе воспалительных заболеваний важное значение придаётся сосудистым расстройствам и нарушениям микроциркуляции, а также возможной роли мембранных нарушений. В настоящее время установлено, что лечение воспалительных заболеваний женских половых органов в целом так и сальпингофаритов не может быть эффективным без применения препаратов, устраняющих внутрисосудистую коагуляцию, которая затрудняет периферический кровоток и тканевую перфузию. Предложено много методов коррекции нарушений гемостаза при

воспалительных заболеваниях женских половых органов. Однако в большинстве случаев эта терапия направлена на отдельные звенья патогенеза и не учитывает всего комплекса патологических изменений в органах женщин с воспалительными заболеваниями. В тоже время, надежным методом, воздействующим на систему гемостаза, про- и антиоксидантную систему является системная ферментотерапия. В последние годы показано, что ферментный препарат папаин нормализует агрегационную активность тромбоцитов путём снижения продукции тромбоксана или прямого блокирования АДФ – индуцированной агрегации. Снижая вязкость крови, ферменты улучшают кровоснабжение органов и тканей и соответственно их трофику [64, 72, 89]. Весьма перспективным является то, что ферментные препараты обладают противовоспалительным действием, способны поддерживать и усиливать действие антибиотиков и, особенно, помогать их концентрированию в очаге воспаления, так же обладают противовоспалительным, противоотёчным, вторично-анальгезирующим действием [56, 90]. Одним из представителей ферментных препаратов, применявшихся до последнего времени в гинекологической практике, является лидаза, которую получают из семенников крупного рогатого скота.

**Цель исследования-** изучение эффективности инзимности растительного (Папаин) в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие

**Задачи работы:**

1. Исследовать липидный состав мембран, про- и антиоксидантную системы тромбоцитов и их функциональную активность у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза и спайки придатков матки.

2. Изучить в сравнительном аспекте с клинико-биохимических позиций эффективность Папаин в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза.

3. Разработать и внедрить комплекс лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях придатков матки с применением ферментного препарата растительного происхождения-Папаин.

### **Объект и методы исследования**

**Общая характеристика обследованных больных.** Под динамическим наблюдением находилось 30 женщин, находившихся под наблюдением с 2012-2013 годы, обратившихся в гинекологическое отделение Андиганского областного перинатального центра. Из них 20 страдающих хроническим сальпингоофоритом: 10 (основная группа) лечились по предложенной нами программе комплексной физиотерапии в сочетании с грунтотерапией и 10 (сравниваемая группа) проходили курс по традиционной методике лечения (противовоспалительная и десенсибилизирующая и общеукрепляющая терапия с выборочным селективным применением физиотерапевтических процедур). Для более точного сопоставления изучаемых показателей и выяснения эффективности реабилитационных мероприятий у больных основной и сравниваемой групп мы сочли необходимым проследить их у 10 клинически здоровых женщин. Возраст больных составлял 21 до 40 лет.

Диагноз хронического воспаления внутренних гениталий устанавливался на основании жалоб больных, тщательного сбора анамнеза жизни и заболевания, результатов клинических (общих и гинекологических) и специальных методов исследования. Проводилось следующие специальные исследования: исследование тестов функциональной диагностики исследование фагоцитоза, определения щелочной фосфатазы, гликогена, пероксидазы.



## **Краткая характеристика методов исследования**

### **Общеклинические методы исследования.**

Диагноз хронического воспаления внутренних гениталий устанавливался на основании жалоб больных, тщательного сбора анамнеза жизни и заболевания, результатов клинических (общих и гинекологических) и специальных методов исследования.

### **Научная новизна:**

Ферменты растительного (Папаин) происхождения оказывают одно направленное действие на состояние клеточных мембран, эндогенную интоксикацию организма и систему коагуляции при воспалительных заболеваниях органов малого таза и спайки придатков матки.

Применение в комплексной терапии при воспалительных заболеваниях придатков матки ферментного препарата Папаин, усиливает антибактериальную терапию, оказывает, противовоспалительное действие, значительно повышая эффективность лечения, снижает общий коагуляционный потенциал крови и улучшает микроциркуляцию.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.**

Полученные данные будут являться патогенетическим обоснованием применения «Папаин» в новом направлении лечения женщин с воспалительными заболеваниями малого таза. Будут разработаны схемы проведения лечения с применением «Папаин» в зависимости от воспаления малого таза.

Впервые будут разработаны методические рекомендации по эффективности использования «Папаин» в комплексном лечении больных воспалительных заболеваний малого таза.

Таким образом, вышеизложенная проблема требует дальнейшего исследования.

## **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 97- страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материал методов, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 2 диаграмма, 17- таблицей. Указатель литературы состоит из 52 источников, 28 отечественных и 24 иностранных авторов.

### **Выводы**

1. Воспалительные заболевания придатков матки сопровождаются значительными нарушениями тромбоцитарного, про- и антикоагулянтного звеньев гемостаза которые не корректируются полностью традиционным лечением, что, по-видимому, является одной из причин затяжного рецидивирующего течения воспалительных процессов.
2. Одним из механизмов патогенеза воспалительного заболевания придатков матки являются нарушения структурно-функциональной организации тромбоцитов и эндотелиального слоя стенок сосудов, о чем свидетельствует дисбаланс липидного состава мембран и снижение функциональной активности тромбоцитов. Критерием тяжести мембранных нарушений является повышение уровня холестерина в ЛПНП.
3. Ферментотерапия с применением Папаина способствует более выраженной, нежели при применении Лидазы снижению коагуляционных свойств крови и улучшению микроциркуляции у больных с ВЗПМ.

Научный руководитель

Д.м.н., доцент Асранкулова.Д.Б.

Резидент магистратуры:

Каримова Умида Арабжоновна

**MINISTRY OF HIGHER AND SECONDARY SPECIALISED  
EDUCATION OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN  
MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN  
ANDIZHAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

Faculty: Therapeutic  
Department of Obstetrics  
and gynecologists  
Academic year: 2012-2015 yy

Resident Magistrates:

Umida Karimova Arabzhonovna

Scientific adviser: Ph.D.

Associate Professor:

Asrankulova.D.B

Specialty: Obstetrics and Gynaecology

**ABSTRACT Master's thesis**

Hot Topics: Inflammatory diseases of the pelvic organs represent one of the major problems in gynecology, have a significant impact on the health of millions of women of reproductive age. Adhesions - is the formation of thin or thick "glue-organs together." The American Fertility Society classification of adhesions, depending on the nature of adhesions (acute, chronic) and the degree of involvement of pelvic adhesions in the process (adhesions ovarian fallopian tubes). Pelvic adhesions can ovaries fallopian tubes; ovarian adhesions with wide mal-accurate阔 uterine ligaments, the uterus; adhesions ovarian mal-attachment tubes and uterus, and large bowel gland. Adhesions in the pelvis, usually leads to infertility and the development of chronic pain syndrome. Particularly important here is the role of adhesions in the development of infertility (tubal factor peritoneal). Despite the widespread use of new technologies and operational huge selection of preparations, preventing the

formation of adhesions in the pelvis, this problem is currently still remains quite relevant.

Problemy health in Uzbekistan is seen as a factor for national security, and the strategic goal of the national Health Sector-tion.

One of the main public health is prevention profelaktika inflammatory diseases and degenerative origin, which can be attributed to a chronically over-salpingoofarit which takes one of the leading places in the structure of gynecological diseases (60% -70%) (Alamayzyan E. K 2001).

The relevance of this important medical and social problems to identify trends generalization meters chronic inflammatory processes devel-Thieme serezneyschih patomorfologicheskikh and pathophysiological changes in diseased tissue involvement in the pathological process of the immune, nerve-term, endocrine, reproductive and other body systems (VM Serov. 2005 VE Radzinsky 2008). The most reasonable in this case, a thief can be regarded the use of pharmacological methods of physiotherapy, electric and Remote Control-rofonofareza different protivovaspolitelynh and immunomodulatory drugs (ZM Dubossarskaya Milyanovsky AI Kolyadenko V.G.2002. Long-Saburov Y. Mirzabalaeva A.K.2001.)

In the pathogenesis of inflammatory diseases of great importance is attached to vascular disorders and microcirculation, as well as the possible role of membrane disorders. It is now established that the treatment of inflammatory diseases of the female genital organ as a whole and salpingoofaritov can not be effective without the use of pre-formulations that eliminate intravascular coagulation, which complicates the peripheral blood flow and tissue perfusion. Many methods of correction of hemostatic disorders in inflammatory diseases of the female genital organs. However, in most cases the therapy is aimed at the individual pathogenesis and does not account for the whole complex of pathological changes in the bodies of women with inflammatory diseases. At the same time, a reliable method of acting on the hemostatic system, pro- and en-tioksidantnuyu system is a system fermentoterapiya. In recent years, it shows

that the enzyme papain drug normalizes platelet aggregation by reducing the production of thromboxane or straight-th block of ADP - induced aggregation. By reducing the viscosity of the blood, enzymes improve blood supply of organs and tissues and their respective trophicity [64, 72, 89]. Very promising is that the enzyme preparations have anti-inflammatory effect, can subtree-alive and enhance the action of antibiotics and, in particular, to help their end-of-trirovaniyu in inflammation, also have anti-inflammatory, antiedematous, secondary-analgesic effect [56, 90]. One of the representatives of enzyme preparations applied to the last-BPE to time in gynecological practice is lidasa, which is derived from the testes of cattle.

The purpose of research is to study the effectiveness of plant-inzimnosti (Papain) in the treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs

To achieve this goal it is necessary to solve the following tasks work:

1. Issledovat lipid composition of the membranes, pro- and antioxidant systems of platelets and their functional activity in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs and adhesions of the uterus.
2. To study the comparative aspect with clinical and biochemical products eficiency Papain in treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs.
3. Razrabotat and implement a range of therapeutic interventions at-inflammatory diseases of the uterus using an enzyme preparation plant, Papain.

## SUBJECTS AND METHODS

General characteristics of the patients examined. Under the watchful were 30 women who were under surveillance from 2012-2013, applied to the gynecology department of the Andijan-domain stnogo perinatal center. Of these, 20 chronic salpin gooforitom-10 (study group) were treated by our proposed program-me complex physiotherapy combined with gruntoterapiey and 10 (compare-Vai group) held a course on the traditional method of leche, (anti-inflammatory and desensitizing and restorative therapy with selective selective use of physiotherapy). For a more accurate comparison of the study parameters and elucidating tion-effectiveness of rehabilitation in patients with primary and

comparison groups, we found it necessary to follow them in 10 clinically healthy women. The age of patients was 21 to 40 years. The diagnosis of chronic inflammation of internal genitals was established on the basis of complaints of patients, a thorough history and life zaboletion, the results of clinical (general and gynecological) and special methods of investigation. Conduct the following special studies: a study of functional diagnostics test study of phagocytosis, determination of alkaline phosphatase, glycogen peroxidase. Brief description of research methods General clinical research methods. The diagnosis of chronic inflammation of internal genitals established subsequent to the basis of complaints of patients, a thorough history of life and slaughtering, Levan, the results of clinical (general and gynecological), and special methods of investigation.

Scientific novelty:

Vegetable Enzymes (Papain) origin have a one-on action by the Management Board on the state of the cell membrane, the endogenous INTOX-ification body's coagulation system and in inflammatory diseases of the pelvic organs and adhesions of the uterus.

The use in the treatment of inflammatory diseases of the uterus at the Datca-Papain enzyme preparation, antibiotic therapy increases, exerts anti-inflammatory effects significantly rose-highest efficiency of treatment, reduces the overall potential koogulyatsionny blood and improves microcirculation.

Theoretical and practical significance of the results of research,.

The data obtained will be the pathogenetic substantiation of application "Papain" in a new direction treat women with inflammatory diseases-governmental pelvis. They will be developed schemes of Le application flow with a "Papain" according to pelvic inflammation.

The first will develop guidelines on the effects of the use of "Papain" in the complex treatment of patients with the inflammatory diseases-enforcement pelvis.

Thus, the above problems requires further the Exploration.

## Volume and structure of the thesis

Thesis is presented in the 123-page typewritten text and consists of introduction, literature review, material techniques, two chapters of its own research, the discussion of the results, conclusions and practical recommendations. The work is illustrated with 2 chart 10 table. Index of literature consists of 178 sources, 100 domestic and 78 foreign authors.

## Findings

1. Inflammatory diseases of the uterus, accompanied by considerable tive platelet disorders, pro- and anticoagulant components of hemostasis are not fully corrected by traditional nym treatment that seems to be one of the reasons for the prolonged recurrent course of inflammatory processes.
2. One of the mechanisms of pathogenesis of inflammatory diseases pridat Cove uterine disorders are structural and functional organization of platelets and endothelial layer of the vessel wall, as an imbalance exists svidetelst-lipid composition of membranes and decrease in the functional activity of platelets. The criterion of the severity of membrane disorders NE-one to increase the level of LDL cholesterol.
3. fermentoterapii with papain enhances expression-zhennoy than when using Lydasum reduce blood coagulation properties and improving microcirculation in patients with VZPM.

## **Supervisor**

**MD, assistant professor Asrankulova.D.B.**

## **Resident Magistrates:**

**Umida Karimova Arabzhonovna**

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Последнее десятилетие характеризуется существенными достижениями в проблеме изучения патогенеза, диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов гениталий у женщин репродуктивного возраста. Тем не менее, воспалительные заболевания органов гениталий продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний, из числа всех воспалительных заболеваний органов гениталий, воспалительные процессы придатков матки занимают ведущие место по числу осложнений, таких, как бесплодие, эктопическая беременность, нарушение менструального цикла, синдром хронических тазовых болей (СХТБ) (Пахомова Ж. Е., и соав., 2004; Каттаходжаева М. Х. и соав., 1995, 2005).

Важно отметить, что происходит значительное «омоложение» воспалительных процессов органов малого таза у женщин. Так, по данным [89, 105, 106], из всех больных сальпингитом 70%-женщин моложе 25 лет, 75% - нерожавшие. При этом даже после эпизода воспалительного заболевания частота бесплодия составляет 5-18%

Основными факторами риска возникновения воспалительных заболеваний придатков матки (ВЗПМ) у женщин репродуктивного возраста являются:

1. ЗППП - ИППП
2. Введение внутриматочных контрацептивов
3. Самопроизвольные и искусственные аборты.
4. Значительное число беременностей в анамнезе
5. Послеродовые и послеабортные осложнения воспалительного характера (чаще острый эндометрит)
5. Оперативные вмешательства и наличие экстрагенитальных заболеваний.

В возникновении ВЗПМ основная роль принадлежит болезнетворным



микроорганизмам, степень вирулентности которых служит одним из решающих факторов, оказывающих влияние на распространение инфекции. Современные данные свидетельствуют о возрастающей роли патогенных стафилококков [20, 23, 101, 151]. Наряду с этим наиболее частыми возбудителями воспалительных процессов являются *Chlamidia trichomanis*, *Micoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum* и *Candida albicans* [23, 48, 130]. Клиника этих инфекций не имеет характерной симптоматики и нередко трактуется как неспецифическое воспаление.

Без адекватной этиотропной терапии воспалительный процесс приобретает затяжное течение и способствует вторичному восходящему и диссеминированному инфицированию, что в свою очередь приводит к таким осложнениям как бесплодие, нарушение менструального цикла, внематочная беременность.

Одним из основных механизмов патогенеза развития ВЗПМ является состояние эндогенной интоксикации [11]. Первой причиной ее возникновения являются патогенные микроорганизмы, их эндо- и экзотоксины, а также другие продукты жизнедеятельности, которые угнетают функцию ретикулоэндотелиальной системы, снижают активность фагоцитов, титр комплемента и других факторов неспецифической резистентности организма, нарушают микроциркуляцию в органах и тканях.

Изложенное выше диктует необходимость углубленного изучения патогенеза воспалительных заболеваний органов гениталий, с целью усовершенствования патогенетически обоснованных способов лечения и для предупреждения хронизации процесса и снижения частоты осложнений, таких как, внематочная беременность, НМЦ, бесплодие.

В настоящее время доказана роль тромбоцитов в процессе воспаления [41, 86] в своих работах обобщили имеющиеся сведения об участии тромбоцитов в процессе воспаления и привели данные о лейкоцитоподобном действии тромбоцитов. По мнению авторов,

тромбоциты являются «воспалительными клетками» и в них найден ряд факторов, имеющих отношение к развитию, как воспаления, так и аллергических реакций. В тромбоцитах обнаружен фактор, повышающий фагоцитарную активность лейкоцитов [19, 80, 121, 162, 164]. Перечисленные данные позволяют считать, что тромбоциты оказывают влияние на иммуногенез и могут служить одной из причин, лежащих в основе развития тромбогеморрагического синдрома при воспалительных заболеваниях органов гениталий.

В патогенезе воспалительных заболеваний важное значение придаётся сосудистым расстройствам и нарушениям микроциркуляции, а также возможной роли мембранных нарушений. В настоящее время установлено, что лечение воспалительных заболеваний женских половых органа в целом так и сальпингоофаритов не может быть эффективным без применения препаратов, устраняющих внутрисосудистую коагуляцию, которая затрудняет периферический кровоток и тканевую перфузию. Предложено много методов коррекции нарушений гемостаза при воспалительных заболеваниях женских половых органов. Однако в большинстве случаев эта терапия направлена на отдельные звенья патогенеза и не учитывает всего комплекса патологических изменений в органах женщин с воспалительными заболеваниями. В тоже время, надежным методом, воздействующим на систему гемостаза, про- и антиоксидантную систему является системная ферментотерапия. В последние годы показано, что ферментный препарат папаин нормализует агрегационную активность тромбоцитов путём снижения продукции тромбоксана или прямого блокирования АДФ – индуцированной агрегации. Снижая вязкость крови, ферменты улучшают кровоснабжение органов и тканей и соответственно их трофику [64, 72, 89]. Весьма перспективным является то, что ферментные препараты обладают противовоспалительным действием, способны поддерживать и усиливать действие антибиотиков и, особенно, помогать их концентрированию в очаге воспаления, так же обладают

противовоспалительным, противоотёчным, вторично-анальгезирующим действием [56, 90]. Одним из представителей ферментных препаратов, применявшихся до последнего времени в гинекологической практике, является лидаза, которую получают из семенников крупного рогатого скота.

Однако в последнее десятилетие в Узбекистане разработали новый протеолитический фермент папаин, получаемый из дынного дерева и по данным ряда авторов [73], превышающий активность Лидазы в 25 раз.

### **Объект и методы исследования**

Под динамическим наблюдением находилось 30 женщин, находившихся под наблюдением с 2012-2013 годы, обратившихся в гинекологическое отделение Андижанского областного перинатального центра. Из них 20 страдающих хроническим сальпингоофоритом: 10 (основная группа) лечились по предложенной нами программе комплексной физиотерапии в сочетании с грунтотерапией и 10 (сравнимая группа) проходили курс по традиционной методике лечения (противовоспалительная и десенсибилизирующая и общеукрепляющая терапия с выборочным селективным применением физиотерапевтических процедур). Для более точного сопоставления изучаемых показателей и выяснения эффективности реабилитационных мероприятий у больных основной и сравнимой групп мы сочли необходимым проследить их у 10 клинически здоровых женщин. Возраст больных составлял 21 до 40 лет.

Диагноз хронического воспаления внутренних гениталий устанавливался на основании жалоб больных, тщательного сбора анамнеза жизни и заболевания, результатов клинических (общих и гинекологических) и специальных методов исследования. Проводилось следующие специальные исследования: исследование тестов функциональной диагностики исследование фагоцитоза, определения щелочной фосфатазы, гликогена, пероксидазы.

## **Общеклинические методы исследования.**

Диагноз хронического воспаления внутренних гениталий устанавливался на основании жалоб больных, тщательного сбора анамнеза жизни и заболевания, результатов клинических (общих и гинекологических) и специальных методов исследования.

**Цель исследования-** Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось: сравнительное изучение эффективности энзимов растительного (Папаин) и животного (Лидаза) происхождения в лечении воспалительных заболеваний придатков матки.

### **Задачи работы:**

В связи с изложенным, в настоящей работе были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать липидный состав мембран тромбоцитов и их функциональную активность у больных с ВЗПМ.
2. Оценить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных с ВЗПМ.
3. Изучить в сравнительном аспекте с клинико-биохимических позиций сравнительную эффективность энзимов растительного (Папаин) и животного (Лидаза) происхождения в комплексном лечении ВЗПМ.
4. Разработать и внедрить в комплекс лечебных мероприятий ВЗПМ ферментный препарат растительного происхождения Папаин.

### **Научная новизна.**

В результате проведенных исследований фракционного состава липидных компонентов липопротеидов и функциональных параметров тромбоцитов при ВЗПМ.

Установлено, что нарушение липидного состава липопротеидов и мембран тромбоцитов, лежащие в основе воспалительных заболеваний, являются причиной нарушений в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе. Изучено влияние папаина и Лидазы на параметры клеток крови и систему гемостаза.

Установлено, что ферменты и растительного (Папаин) и животного (Лидаза) происхождения оказывают однонаправленное действие на состояние клеточных мембран, эндогенную интоксикацию организма и систему коагуляции при воспалительных заболеваниях придатков матки.

Выявлено, что применение в комплексной терапии при воспалительных заболеваниях придатков матки ферментного препарата Папаина, усиливает антибактериальную терапию, оказывает противовоспалительное действие, значительно повышая эффективность лечения, снижает общий коагуляционный потенциал крови и улучшает микроциркуляцию.

#### **Практическая значимость работы.**

Полученные данные о липидном составе и функциональных параметрах тромбоцитов, а также состояние системы гемокоагуляции при ВЗПМ позволили разработать рекомендации для лечения и профилактики рецидивов заболевания.

Разработанный метод введения фермента растительного происхождения Папаина, является методом воздействия на патологический процесс, позволяющим повысить клиническую эффективность лечения, нормализовать ряд параметров гемостаза в более короткие сроки по сравнению с энзимами животного происхождения – Лидазой.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 98-х страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материал методов, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 2 рисунками, 18-ой таблицей. Указатель литературы состоит из 52 источников, 28 отечественных и 24 иностранных авторов.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1. Современные аспекты патогенеза воспалительных заболеваний придатков матки.**

Воспалительные заболевания придатков матки у женщин репродуктивного возраста занимают основное место в структуре гинекологической патологии, оставаясь острой медицинской и социальной проблемой,

В последние годы наметилась тенденция к увеличению частоты хронических форм воспаления. Течение воспалительного процесса все чаще принимает стертый характер с частыми рецидивами [2, 45, 66, 125, 153, 167]. Наиболее частыми причинами обострения воспалительных заболеваний придатков являются неспецифические факторы, такие как переутомление, стрессовые ситуации, отрицательные эмоции, экстрагенитальные заболевания. Последствием воспалительных заболеваний придатков матки в 40-45% является бесплодие, у 40-43% больных происходит нарушения менструального цикла, у 60% - сексуальной функции [49, 98, 110, 116, 160].

Практически у каждой четвертой женщины, страдающей воспалением придатков, отмечаются выделения. Они могут быть серозными и гнойными, их количество также может быть различным, и, связано, как правило, с остротой воспалительного процесса [5, 50, 84,87, 139, 170].

В некоторых случаях ВЗПМ может протекать стёрто и клинические проявления заболевания не выражены, боли внизу живота и поясничной области незначительны, общее самочувствие не меняется, количество выделений не изменяется. Заболевание часто выявляется случайно, при обращении с жалобами на выделения, обильные, болезненные или

нерегулярные менструации, бесплодие [27, 33, 134, 142]. При не леченом воспалении маточных труб возникают постоянные отёки слизистой оболочки трубы, за счет воспаления стенка трубы уплотняется и утолщается и просвет трубы становится частично или полностью непроходимым [1, 93, 128, 143].

Хронические абдоминальные боли отмечаются у 11% женщин с воспалительными заболеваниями [70, 131, 161]. Боль, является наиболее частым симптомом, коррелирующим с частотой заболевания. Она может быть психогенной природы или являться следствием структурных изменений, возникающих при воспалении [91, 104]. Установленное рядом авторов [37, 122] его прямое повреждающее воздействие на нейроны может быть причиной стойкого болевого синдрома.

По мнению Х. Фаллуха (1993), воспалительные процессы придатков матки являются причиной появления кист яичников в 1/3 наблюдения. По данным Г. М. Савельевой и соавт. (1997) при острых воспалительных заболеваниях придатков матки кистозное изменение яичников отмечалось в 5,9% наблюдений, формирование кист – в 1,2 % наблюдений.

Эти изменения, а также наличие стойкого болевого синдрома приводят к расстройствам психического и физического здоровья, дезадаптации в браке, росту числа разводов, являются причиной временной или стойкой утраты трудоспособности, что обуславливает социальный и экономический аспект данной проблемы [92, 127].

В последнее время в развитии воспалительных заболеваний придатков матки у женщин возросла роль условно-патогенной грамотрицательной микрофлоры, а также неспорообразующих анаэробов, которые в симбиозе с аэробами образуют высоковирулентные полимикробные ассоциации, резистентные к большинству используемых антибактериальных препаратов [33, 123, 175].

Установлено, что большинство ВЗПМ вызваны хламидийной инфекцией. Хламидийная инфекция способна локализоваться в вульве,

уретре, вагине, шейке матки, в слизистой оболочке матки и вызывать эндометрит, цервицит, вульвовагинит, уретрит, аднексит а также преодолевать плацентарный барьер и быть причиной выкидышей [18, 57, 95, 156].

**Патогенетические нарушения в системе регуляции гемостаза при хламидиозе (Глазкова Л. А., Герасимова Н. М., 1995).**

I. Системный уровень регуляции.

A. Иммунная система:

- угнетение Т-хелперов и Т-супрессоров;
- снижение фагоцитарной активности;
- персистенция и размножение в фагоцитах, десиминация и симбиоз с

другими микроорганизмами;

- многоочаговость, торпидность, хронизация процесса, микст-инфекция

Б. Антиоксидантная система (АОС):

- уменьшение функциональной активности антирадикальных и антиперекисных ферментов.

В. Гормональная система:

- повышение неспецифического связывания астероидных гормонов;
- гипоестрогения;
- гормональное бесплодие.

Г. ЦНС:

- активация синтеза опиоидных пептидов;
- избыток кортизола;
- нарушение адаптивных реакций;
- развитие хронического эмоционального стресса

II. Клеточный уровень регуляции

- усиление пролиферации фибробластов;
- уменьшение проходимости и контрактильной активности маточных

труб;



- трубное бесплодие, эктопическая беременность.

Б. Высвобождение арахидоновой кислоты:

- активация синтеза простаноидов;

- активация синтеза лейкотриенов (повреждают биомембраны);

- нарушение микроциркуляции;

- нарушение мембраностабилизирующих процессов;

- снижение барьерной функции эпителия; формирование эрозий, эндоцервицитов; присоединение прочих ЗППП

Условно-патогенные грамотрицательные микроорганизмы в процессе жизнедеятельности и, особенно, при гибели выделяют бактериальный эндотоксин [53, 97, 114]. Кроме этого, структура молекулы липополисахарида, который является эндотоксином определяет одновременно антигенные и токсические свойства. Неспецифический защитный механизм включает систему антитоксических реакций. К этой системе защиты относятся липопротеиды высокой плотности, липополисахарид со связывающим белком, трансферрин, С<sub>3</sub>-фракции комплексно [100, 141, 157]. Многие авторы не исключают ключевую роль липополисахарида в развитии осложнений, наиболее значимыми из которых являются абдоминальные боли, бесплодие и эктопическая беременность.

Структурные изменения обусловлены разрастанием грубо волокнистой соединительной ткани [69, 136, 150, 174]. Этот процесс опосредуется иммунологическими реакциями – продукцией активированными макрофагами среди прочих медиаторов фактора, стимулирующего рост фибробластов, а соответственно и синтез последними коллагена. В свою очередь, эндотоксин является фактором, активирующим макрофаги и выработку ими различных цитокинов, в том числе и фактора роста фибробластов [6, 103, 111]. К провоспалительным цитокинам относятся ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) фактор активации тромбоцитов (ФАГ или PAF) [35, 40, 79].

Рассматривая взаимодействие цитокинов, следует подчеркнуть, что медиаторы воспаления синтезируются одновременно во многих органах и тканях, а также они оказывают не только местные, но и системные эффекты. [36, 94, 169]. Некоторые исследователи сообщают об увеличении перитонеальных интерлейкина-I и туморнекротизирующего фактора (ТНФ) при остром воспалительном процессе внутренних половых органов. В тоже время макрофаги и моноциты способны выработать указанные цитокины в ответ на стимуляцию эндотоксинов [148].

ИЛ-8 выступает в роли мощного хемоаттрактанта полиморфноядерных нейтрофилов, стимулирует продукцию активных форм кислорода и NO, непосредственно повреждающих клеточные мембраны [24, 31].

Следовательно, повышение концентрации указанных цитокинов при воспалительных заболеваниях отражает в определенной мере степень деструкции тканей. Избыточная продукция перечисленных медиаторов обуславливает нарушения местной и системной микроциркуляции, ведущих к микротромбозам и ДВС- синдрому.

Как известно, при ВЗПМ развивается гипоэстрогения и нарушение секреции гонадотропных гормонов [92, 105, 118]. Эти изменения в эндокринной системе могут быть вызваны эндотоксином. В пользу этого свидетельствуют данные о способности эндотоксина нарушать нормальный ритм секреции гонадотропных гормонов, а также активировать глюкокортикоидную функцию надпочечников и изменять уровень секреции гормонов щитовидной железы. Яркая клиническая картина чаще наблюдается при воспалительных заболеваниях придатков матки у женщин стафилококкового генеза, стертая – в тех случаях, когда воспалительный процесс вызван условно-патогенной грамотрицательной микрофлорой [3, 65, 147, 158].

Важными факторами риска в развитии осложнений воспалительных заболеваний придатков матки у женщин, являются нерациональная, часто

необоснованная антибактериальная терапия и возвратная инфекция [140].

Известно, что при проведении антибактериальной терапии, особенно оральными химиопрепаратами происходит массовая гибель естественной грамотрицательной микрофлоры кишечника [88, 115]. В результате чего развивается не только дисбактериоз, но и высвободившийся при гибели микроорганизмов эндотоксин всасывается в кишечнике и попадает в кровь. При этом происходит гиперстимуляция лимфоидных фолликулов и пейеровых бляшек, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. В - клеточное звено ведет к синтезу и выбросу в кровь специфических антител к эндотоксину, которые связываются не только эндотоксином, но и эндотоксином погибшей кишечной микрофлоры, что ведет к быстрому истощению адаптационных возможностей В - клеточного звена иммунитета и снижению противоинойфекционной защиты организма.

Высокая степень эндотоксемии, превышающие функциональные возможности гранулоцитов, обуславливает повреждение системы полиморфноядерных лейкоцитов и ведет к эндотоксин – индуцированному повреждению органов и тканей и при этом инфильтрация нейтрофилами сменяется моноцитарной инфильтрацией [107].

Как было указано выше, при ВЗПМ часто отмечается состояние гипоестрогенемии, которой принадлежит главная роль в механизме гемостаза, в частности тромбоцитам, агрегационные свойства которых находятся в зависимости от уровня эстрогенов [165].

Широкий спектр биологических эффектов эндотоксина при воспалительных заболеваниях придатков матки, от которых зависят многие особенности патогенеза, клиника и течения воспаления, отсутствие исследований различных систем гемостаза и гуморального иммунитета диктует необходимость изучения основных звеньев системы свертывания крови, а также уровня неспецифических факторов иммунитета при ВЗПМ.

## **1.2. Значение функционального состава липидных компонентов и функциональных параметров тромбоцитов при воспалительных заболеваниях придатков матки.**

Регуляция метаболизма клетки и его адаптационная реорганизация в ответ на различные воздействия в значительной степени связаны с физико-химическими процессами, происходящими в её мембране.

Так, изменения липидного состава би - слоя приводят к изменениям липид-белкового взаимодействия, влияющего на расположение белков [155]. Через липидное микроокружение изменяется активность липидзависимых ферментов. Обратное, модифицирующее влияние белков, в том числе и относящихся к цитоскелету, проявляется в определенном структурировании липидного би - слоя [134, 135]. Существование между элементами комплекса многочисленных взаимосвязей, обуславливает его высокооперативные свойства, проявляющиеся в эффектах дальнего действия и способности к генерализованным структурным перестройкам [43, 44, 46]. Предполагают [43], что в результате таких перестроек, вызванных изменениями физического состояния и биохимического состава, может происходить смена режимов функционирования мембран.

Липидный обмен и состав мембран, как функциональная система имеет существенное значение в гомеостазе целого организма. В настоящее время накоплен значительный экспериментальный и клинический материал, посвященный метаболизму различных структур липидного происхождения, липолитическим ферментам и другим клеточным компонентам крови. Известно, что процесс воспаления тесным образом связан с нарушением процесса тромбообразования. Важную роль в процессе тромбообразования по данным отечественных и зарубежных авторов [83] наряду с плазменными факторами крови, играет изменение уровня отдельных фосфолипидов в форменных элементах и липопротеидах

крови, а также процессы ПОЛ и нарушения регуляторной активности ферментов антиоксидантной системы. Установлено, что при активизации выделенных тромбоцитов, под действием индукторов агрегации (АДФ, тромбин) наблюдается увеличение в поверхностном слое плазматической мембраны содержание фосфатидилсерина, которое объясняется усилением «флип-флопа» этого соединения [178]. Возникает вопрос, происходит ли аналогичные изменения в фосфолипидном составе тромбоцитов у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки с повышенным тромбообразованием. При данной патологической ситуации наблюдается усиленный тромбогенез и активизация всех факторов свертывающей системы крови. Однако, вопрос об усилении функциональной активности тромбоцитов и участия в этом процессе липидных компонентов мембран тромбоцитов, остается ещё окончательно не решенным.

В настоящее время доказана роль тромбоцитов в процессе воспаления [52]. Б. И. Кузник и соавт. (1989), Г. И. Козинец и соавт. (2000) в своих работах обобщили имеющиеся сведения об участии тромбоцитов в процессе воспаления и привели данные о лейкоцитоподобном действии тромбоцитов. По мнению авторов, тромбоциты являются «воспалительными клетками» и в них найден ряд факторов, имеющих отношение к развитию как воспаления, так и аллергических реакций. На течение воспалительных реакций может оказывать влияние серотонин, ферменты, находящиеся в лизосомах тромбоцитов, а также простагландин. В тромбоцитах обнаружен новый фактор, повышающий фагоцитарную активность лейкоцитов [164, 166].

В последнее время установлено, что тромбоциты адсорбируют на своей поверхности бактерии и вирусы, после чего склеиваются в агрегаты. Методом электронной микроскопии показано, что тромбоциты уже через 2 минуты после контакта с золотистым стафилококком захватывают эти бактерии или окружают их псевдопатиями [149].

Агрегация тромбоцитов в данной ситуации приводит к выделению

таких факторов, как серотонин, который повышает проницаемость сосудистой стенки [52].

Тромбоцитарный фагоцитоз является одним из основных механизмов неспецифической защиты.

Иммунохимическим методом показано, что при развитии тромбогеморрагического синдрома происходит адсорбция липопротеидов низкой плотности на поверхности тромбоцитов, что приводит к изменению поверхностных свойств тромбоцитов с последующим увеличением их адгезивно-агрегационных свойств. Липопротеиды высокой плотности ингибируют связывание липопротеидов низкой плотности с тромбоцитами, и осуществляет отток холестерина с клеточных мембран [145, 146]. Существенным риск- фактором является также активация перекисного окисления липидов, которое вызывает деструктивные изменения в мембранах тромбоцитов.

В данной ситуации механизм связь между функциональной активности тромбоцитов и ПОЛ можно представить следующим образом, продукты ПОЛ, накапливающиеся при состоянии напряжения кровяных пластинок, атакуют фосфолипиды клеточных мембран тромбоцитов, вызывая повреждения, пропорционально степени активации ПОЛ.

Структурно - функциональные изменения мембран-причин экспрессии тканевого тромбопластина (феномен «флип-флоп») в результате которого на плазматическую мембрану перемещается фосфолипиды, свойственные внутреннему компоненту липидного би - слоя. Это повышает коагуляционную активность тромбоцитов и клеток сосудистого эндотелия [7, 8]. Изменения липидного слоя мембран при активации ПОЛ ускоряет синтез тромбоксана  $B_2$ , которые активируют агрегационную активность тромбоцитов и сопровождается хронометрической гиперкоагуляцией. Функциональная активность кровяных пластинок при стимуляции продуктами перекисного окисления липидов имеет немаловажное значение при воспалительных заболеваниях

и требует своего дальнейшего исследования.

Тромбоциты, клетки эндотелия и лейкоциты продуцируют как сосудосуживающие, так и сосудорасширяющие вещества и все вместе, таким образом, могут способствовать тромбозу или ингибировать его [60, 63]. Среди метаболитов арахидоновой кислоты, продуцируемых эндотелием и влияющим на его взаимодействия с тромбоцитами и лейкоцитами, важную роль играют простагландины, лейкотриены, тромбоксан  $A_2$ , простоциклин [67, 71].

Источником простагландина являются, прежде всего, фосфолипиды клеточных мембран. Простоциклин расширяет сосуды и подавляет агрегацию тромбоцитов, тромбоксан  $A_2$  обладает противоположными свойствами. Механизм действия простоциклина связан с активацией аденилатциклазы, фермента превращающего АТФ в ЦАМФ. Последний, в свою очередь, активирует ферменты, приводящие к перемещению кальция из цитоплазмы в электроплотные гранулы, где он прочно связывается с белками [178].

Мощным ингибитором агрегации является также оксид азота. Он активирует гуанилатциклазу тромбоцитов и способствует образованию Ц-ГМФ. Последний уменьшает концентрацию ионов кальция в цитоплазме тромбоцитов, является синергистом простоциклина [58].

В  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов содержатся белки, обладающие хемотаксической активностью по отношению к гранулоцитам и фибробластам. К ним относятся  $P_4$ ,  $\beta$ -тромбоглобулин и митогенный фактор. В присутствии этих соединений миграция лейкоцитов и фибробластов значительно возрастает [22].

В результате многочисленных исследований, в тромбоцитах обнаружен новый фактор, повышающий фагоцитарную активность лейкоцитов [164, 173]. Добавление супернатанта тромбоцитов приблизительно в 3 раза повышало число лейкоцитов, способных к фагоцитозу.

Стимуляция эндотелиоцитов эндотоксином при воспалительных заболеваниях повышает поверхностную активность тканевого фактора и тромбоцитов [10]. В последние годы накопились факты, говорящие об исключительной роли тромбоцитов в сохранении ангиотрофической функции, что препятствует диапедезу сравнительных элементов через межклеточные контакты. По мнению Б. И. Кузника [19] прилипание тромбоцитов к эндотелию при воспалительных заболеваниях в значительной степени обусловлено секрецией фактора активизации тромбоцитов эндотелиоцитами.

В заключении заметим, что многие вопросы, связанные с изучением роли и значения тромбоцитов при воспалительных заболеваниях придатков матки находятся в стадии исследования и разрешения. Выяснение этих вопросов, несомненно, внесут существенные коррективы как в представлении о патогенезе ВЗПМ, так и в существующие схемы лечения.

### **1.3. Состояние системы гемостаза у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки.**

В последние годы наметилась тенденция к увеличению частоты хронических форм воспаления. В развитии воспалительных заболеваний придатков матки у женщин возросла роль условно-патогенной грамотрицательной микрофлоры, а также неспорообразующих анаэробов, которые в симбиозе с аэробами образуют высоковирулентные полимикробные ассоциации, резистентных к большинству используемых антибактериальных препаратов [ 7 ].

Условно-патогенные грамотрицательные микроорганизмы в процессе жизнедеятельности и, особенно, при гибели выделяют бактериальный эндотоксин [8, 9]. В свою очередь эндотоксин является фактором, активирующим макрофаги и выработку ими различных цитокинов, в том числе и фактора роста фибробластов [10, 17]. Сигналом для движения макро и микрофагов к месту воспаления служат хемотаксические факторы ( $C_{5a}$ , ЛТВИ, № -формол-метионол-лейцил-фениламин и фактор активации



тромбоцитов) [12]. Взаимодействие стимулов активации со специфическими рецепторами клеточной поверхности и приводит к направленному движению макро и микрофагов к хемотаксическому фактору [13, 14], в результате чего происходит скопление лейкоцитов в очаге воспаления или клеточная инфильтрация, характерная для воспалительного процесса [11].

Для адгезии макро и микрофагов на эндотелии необходима экспрессия молекул адгезия, как эндотелиальными клетками, так и самими микрофагами [6, 19].

Таким образом, хемотаксис и адгезия макро и микрофагов на эндотелии сосудов представляют собой первую стадию ответа на воспалительный процесс и патогенеза сосудистых заболеваний [58]. В результате адгезии микрофагов на стенке сосуда в месте воспаления и высвобождения содержимого гранул происходит повреждение эндотелия или изменением его функции [41].

Эндотелий можно рассматривать как гигантский орган, который продуцирует компоненты соединительной ткани, прокоагулянты, антикоагулянты, фибринолитические агенты, аденозин и другие вещества. Клетки эндотелия, тромбоциты и лейкоциты продуцируют как сосудосуживающие, так и сосудорасширяющие вещества и все вместе, таким образом, могут способствовать тромбозу или ингибировать его [39].

Среди многочисленных веществ, продуцируемых эндотелиальными клетками, важную роль, в сосудодвигательной реакции играют метаболиты арахидоновой кислоты [47]. Внедрение молекулярного кислорода в арахидоновую кислоту с образованием гидроперекисных интермедиаторов приводит к образованию биологически активных веществ, которые спонтанно превращаются в соответствующие кислоты или ферментативно в лейкотриены, простагландины, тромбоксаны или простаглицлин [55].

Простаглицлин расширяет сосуды и подавляет агрегацию тромбоцитов, тромбоксан  $A_2$  обладает противоположными свойствами. В нормальном

неповрежденном эндотелии, вероятно, содержится простоциклинсинтетаза в количестве, достаточном для превращения всей или почти всей эндоперикиси в простаглицлин. Если же эндотелий поврежден, то этого фермента будет недостаточно, поэтому часто эндоперикиси превратятся в тромбоксан  $A_2$ , вызывающий агрегацию тромбоцитов, тромбоз и спазм сосудов [54]. Лейкотриен  $C_4$  и  $D_4$  стимулирует эндотелиальные клетки к синтезу простаглицлина и фактора активизации тромбоцитов (ФАТ) и к связыванию нейтрофилов [62].

Причины и факторы повреждения эндотелия, в частности, эндотоксины при воспалительных заболеваниях приводят к обнажению субэндотелия с последующей экссудацией составных частей крови, адгезией тромбоцитов, отложением фибрина и т.д. [22].

В условиях *in vivo* адгезии тромбоцитов даже на поврежденном эндотелии не происходит. Однако, в случае повреждения эндотелия может происходить адгезия тромбоцитов на субэндотелиальном слое, их разрушения с выходом тромбоцитарного фактора роста, вызывающего пролиферацию артериальных гладкомышечных клеток, а также миграции и накопление лейкоцитов в субклеточном пространстве [68].

Следовательно, повреждение эндотелия с обнажением субэндотелиального коллагена и фибропектина приводит к адгезии и активации тромбоцитов.

Известно, что при эндотоксиемии нередко наблюдаются микротравмы, сопровождающие развитие тромбгеморрагического синдрома [81, 85, 171]. При воспалении мононуклеарные фагоциты способствуют локальному увеличению коагулирующих свойств крови, тканевой жидкости, лимфы, что сопровождается тромбозами и нарушением микроциркуляции, образующейся при этом фибрин выполняет защитную роль, ограничивая зону воспаления. Однако, параллельно в районе воспаления возрастает фибринолитическая активность, приводящая к нормализации кровотока по микрососудам и одновременно

стимулирующая развитие деструктивной фазы воспаления.

Важную роль в воспалении, фагоцитозе и репарации поврежденных тканей играют адгезия и агрегация гранулоцитов. Установлено, что эти процессы зависят от числа тромбоцитов. Максимальная агрегация нейтрофилов наблюдается в том случае, если на 1 лейкоцит приходилось 46 тромбоцитов. Если же способность тромбоцитов к агрегации была угнетена, то усиления адгезии нейтрофилов не происходило.

В настоящее время доказано, что физиологическая роль тромбоцитов при воспалительных заболеваниях является способность их удерживать и удалять из крови инородный материал, адсорбируя его. В эксперименте установлено наличие захвата в систему поверхностно-вакулярной системы тромбоцитов частиц, имеющих размер коллоида, которые пересекают альвеолярно-капиллярный барьер [80, 85, 144]. Аналогичную функцию выполняют тромбоциты, удаляя из кровотока бактерии [149, 171]. В условиях внутрисосудистого ламинарного тока малые размеры и дисковидная форма пластинок обеспечивают их распределение в одном потоке крови с бактериями, увеличивая возможность прямого контакта. Свойства тромбоцитов прилипать к инородной поверхности и быстро расплываться при воспалительных заболеваниях способствует их быстрому контакту с бактериями. Бактерии инициируют адгезию тромбоцитов на своей поверхности и удаление их из кровотока. При взаимодействии с тромбоцитами бактерии глубоко захватываются в агрегат, однако гибели их при этом не происходит. Метод сканирующей электронной микроскопии подтвердил, что бактерии не фагоцитируются тромбоцитами, а внедряются в их агрегат. Начало тромбоцитарно-бактериального взаимодействия связано с образованием рыхлого сгустка из малого количества тромбоцитов, затем агрегаты увеличиваются в размерах, происходит реакция выброса, обеспечивающая набор новых пластинок в агрегат [22, 120]. Тромбоциты, агрегируя вокруг бактерий, создают защиту их от бактерицидных плазменных агентов. При этом тромбоциты могут

быть источником бактерицидного агента - бактерии гибнут в пластиночных агрегатах [171].

Несомненный интерес и важное значение имеет вопрос о взаимодействии тромбоцитов с вирусами различных типов [61, 81]. Доказано, что вирусные инфекции могут сопровождаться тромбоцитопенией, поскольку при контакте тромбоцитов с вирусами, имеющими нейроминидазную активность, могут утрачиваться поверхностные сиаловые кислоты пластинок. Это и ведет к исчезновению их из кровотока и захвату фагоцитирующими макрофагами. Некоторые вирусы могут быть причиной внутрисосудистой агрегации пластинок [144].

Таким образом, изучение тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза при ВЗПМ несомненно углубит наши представления о функции тромбоцитов и эндотелиальных клеток сосудов и регуляторных механизмах их активации.

#### **1.4. Подходы к терапии воспалительных заболеваний придатков матки на современном этапе**

Воспалительные заболевания придатков матки на сегодняшний день являются одной из актуальных проблем в гинекологии, по данным различных авторов известно, что ВЗПМ в 40-48% случаев приводят к бесплодию, у 40-42% больных вызывают нарушения менструальной, у 60% - сексуальной функции. Эти изменения, а также наличие стойкого болевого синдрома приводят к расстройствам психического и физического здоровья, дезадаптации в браке, росту числа разводов, являются причиной временной или стойкой утраты трудоспособности, что обуславливает социальный и экономический аспекты данной проблемы [20, 84, 91, 108, 113]. Вот почему проблема совершенствования лечебно-профилактических мероприятий при ВЗПМ у женщин репродуктивного возраста не утратила актуальности.

До настоящего времени основное внимание уделяется

медикаментозным методам терапии ВЗПМ, однако традиционные методы не всегда позволяют добиться полной реабилитации больных и предотвратить рецидивы воспалительного процесса [126]. Это в определенной степени можно объяснить тем, что при хроническом сальпингофорите в патологический процесс вовлекаются все звенья нейроэндокринной системы, центральная и вегетативная нервная системы, иммунная системы, гемостаз, обмен веществ [152, 153]. Всё это ведет к нарушению специфических функций женского организма и при определении тактики лечения больных хроническим сальпингофоритом даёт основания для более широкого использования не медикаментозных методов, направленных на повышение собственных защитных сил организма [138, 152, 154]. Иммунокорректирующий эффект при этом должен достигаться за счет удаления из кровеносного русла антигенов или иммунных комплексов, что на какое-то время разгружает специфические иммунные механизмы их элиминации, обеспечивает повышение надежности функционирования этих систем [167, 176]. Следует учесть, что в патогенез хронического сальпингофорита входит синдром внутрисосудистого свертывания, где происходит изменения в системе агрегатного состояния крови. В данной ситуации уместно использование антиагрегантов, антикоагулянтов [108, 177].

В последнее время установлено, что лечение воспалительных заболеваний придатков матки не может быть эффективным без применения препаратов, устраняющих внутрисосудистую коагуляцию, затрудняющую периферический кровоток и тканевую перфузию. К числу препаратов, используемых для этой цели, относят дезагреганты (трентал, дипиридимол, аспирин), антиоксиданты (токоферола ацетат, унитол), низкомолекулярные гепарины [2, 77, 84, 137]. Однако в большинстве случаев эта терапия направлена на отдельные звенья патогенеза и не учитывает всего комплекса патологических изменений в организме женщины с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки. В то же

время надежным методом, воздействующим на гемостаз является ферментотерапия [124]. Этот метод основан на комплексном терапевтическом воздействии целенаправленно составленных смесей или отдельных ферментных препаратов растительного или животного происхождения. Ферментные препараты представляют собой эффективные иммуномодулирующие противовоспалительные, фибринолитические средства [26, 34]. Ферменты воздействуют на систему гемокоагуляции, а также растворяют отложения фибрина в сосудах, восстанавливая тем самым периферический кровоток (в случаях ДВС- синдрома) и облегчая разрушение тромбов. Снижая вязкость крови, ферменты улучшают кровоснабжение органов и тканей и соответственно их трофику [109, 117, 163]. Ценное свойство ферментов состоит в том, что они расщепляют некротические массы и практически не действуют на живые ткани, то есть, обладая энзиматическим лизисом, избирательно удаляют белки нежизнеспособных тканей. Они также обладают способностью усиливать действие антибактериальных препаратов [37, 119] Под воздействием ферментов нарушается прочность пиогенных мембран, антибиотики в оптимальных дозах проникают в очаг воспаления и в результате улучшается их контакт с микробной клеткой, избирательно удаляют белки нежизнеспособных тканей. Основоположником метода СЭТ является профессор Марк Вольф, который в конце 20 годов прошлого столетия теоретически обосновал возможность лечения заболеваний с помощью смесей ферментов растительного и животного происхождения. В ходе дальнейших исследований была создана серия полиферментных препаратов, применяемых per os и оказывающих системное действие.

Энзимные препараты обладают такими эффектами, как противовоспалительное, противоотечное, вторично - анальгезирующее, антиагрегатное, фибринолитическое действия. Протеолитические ферменты способствуют физиологическому ходу воспалительного процесса, что предупреждает развитие хронических рецидивирующих

форм процессов, нередко провоцирующих аутоиммунные заболевания [21, 28, 90]. Регулируя течение воспалительного процесса, оптимизируя его, усиливая собственную защиту организма, энзимы хорошо сочетаются с антибактериальными препаратами [37]. Комбинация энзимотерапии с антибиотиками способствует повышению концентрации последних в очаге воспаления, снижает их токсичность и побочные действия, в том числе и дисбактериоз, что позволяет снижать их суточные и курсовые дозы, а также улучшает процессы репарации [56, 77]. В этой связи энзимотерапия может рассматриваться как компонент бустер – терапии, - терапии усиления, довольно широко используемый в клинической практике [76, 82].

Существуют ферменты растительного и животного происхождения к последним относятся такие ферменты как лидаза, трипсин, химотрипсин, которые широко применяются в практической медицине.

ЛИДАЗА - препарат, содержащий фермент гиалуронидазу. Аналогичные препараты выпускаются за рубежом под названиями: Alidase, Hyalase, Hyalidase, Hyaluronidasum, Hyasa, Hyason, Hylase, Invasinum, Spredine, Widase и др. Слабо-желтая или золотисто-желтоватая пористая масса, легко растворима в воде. Гиалуронидаза - это фермент, специфическим субстратом которого служит гиалуроновая кислота. Последняя является мукополисахаридом, в состав, которого входит ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота. Гиалуроновая кислота обладает высокой вязкостью; ее биологическое значение заключается главным образом в том, что она является цементирующим веществом соединительной ткани. Гиалуронидаза, или «фактор распространения», вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина глюкуроновой кислоты и тем самым уменьшает ее вязкость. Гиалуронидаза вызывает увеличение проницаемости тканей и облегчает движение жидкостей в межклеточных пространствах. Гиалуронидаза содержится в разных тканях организма. Соотношением системы «гиалуроновая кислота -

гиалуронидаза» в значительной степени регулируется проницаемость тканей. Противовоспалительное действие различных лекарственных средств (салицилатов, производных пиразолона, АКТГ, глюкокортикоидов, стероидов и др.) частично связано с их способностью уменьшать активность гиалуронидазы. Наоборот, действие некоторых веществ, вызывающих повышение проницаемости (например, пчелиного и змеиного яда), связано отчасти с наличием в них гиалуронидазы. Действие гиалуроцидазы носит обратимый характер. При уменьшении ее концентрации вязкость гиалуроновой кислоты восстанавливается. Таким образом, гиалуронидаза может применяться для временного уменьшения вязкости гиалуроновой кислоты. Препараты, содержащие гиалуронидазу (лидаза и ронидаза), получают из семенников крупного рогатого скота. Лидаза представляет собой специально очищенный препарат, пригодный для парентерального (подкожного, внутримышечного) и ингаляционного применения. Лиофилизированный порошок или пористая масса, либо пористая масса, уплотненная в таблетку, светлого цвета с бежевым оттенком. Легко растворим в воде. Активность препарата выражают в условных единицах (УЕ). Этот препарат широко используется в хирургии, офтальмологии, нейрохирургии, ортопедии и травматологии и гинекологии (Саидханов А. С. и соав., 1989; Радаев И.Ф., Костина Г. А., 1998; Сидорова И. С. и соав., 2003). Препарат обычно хорошо переносится, иногда могут возникать аллергические кожные реакции. Противопоказания к применению: злокачественные новообразования.

В последнее время на кафедрах офтальмологии, невропатологии, инфекционных заболеваний и в центре Первого ТашГосМИ проведено широкое апробирование М. Р. Рахимовым [73, 74] в качестве лечебного средства растительного протеолитического фермента папаина.

Папаин (лекозим, лекопаин) новый протеолитический фермент растительного происхождения, получают из латекса дынного дерева папайи (*Carica papaya L.*). Название «папаин» было впервые предложено в



конце 19-го века А. Вюрцером и Е. Бошуттом и используется до настоящего времени. Фермент содержится во всех частях растения за исключением корней. Неочищенный или частично очищенный папаин в прошлом был объектом многочисленных исследований. Однако позднее было установлено, что сухой латекс дынного дерева, кроме папаина, содержит целый набор цистеиновых протеаз, состоящие из трех главных групп: собственно папаин, химопапаин и пептидазы. Наиболее примечательным свойством препарата оказалась его способность размягчать и частично рассасывать новообразованную патологическую соединительную ткань. Это активный протеолитический фермент, который наиболее эффективен при лечении рубцово-спаечных процессов и кровоизлияний. Впервые о папаине заговорили в 1970-1985 годах, когда в СССР стали уделять большое внимание протеолитическим ферментам. И в 1971 году Папайю завезли на Черноморское побережье Кавказа, в Гагрский опорный пункт Главного ботанического сада АН, где были заложены ее опытные плантации в условиях открытого и защищенного грунта.

В нашей стране, с началом Независимости, стали задумываться о выпуске отечественных лекарственных препаратов. Учитывая большую потребность в ферментах для различных отраслей медицины, узбекскими учеными [59, 74] создан отечественный препарат папаин, который получают из сока – латекса незрелых плодов папайи, которая культивируется в Узбекистане с 1990 года. Клиническое испытание этого препарата разрешено Фармакологическим Комитетом Минздрава РУз на заседании от 27 июня 1997 года (протокол №3). Изучение влияния токсичности папаина, проведенное на животных (мыши и крысы), показало, что в дозе 4-6 г/кг per os препарат не оказывает отрицательного действия [29, 56, 73, 74, 89, 90].

Т. О. Даминов с соавторами в своих исследованиях при лечении больных сальмонеллезом и другими кишечными инфекциями использовали препарат папаин в комплексной терапии [29].

Папаин, как в чистом виде, так и в комбинации с другими энзимами уже давно используется во все мире и выпускается ведущими фармацевтическими компаниями, (Вобэнзим, Флогэнзим - Mucos Pharma Германия, Папаин – Merk. Лекозим - Лейкопаин, Lek). Он обладает выраженными противовоспалительными, фибринолитическими, некролитическими и дезинтоксикационными свойствами [74, 96, 99].

На сегодняшний день применение во всех отраслях медицины получили «Флогэнзим» и «Вобэнзим», промышленное производство которого начато в Германии более 40 лет назад [78]. Проведенные исследования [56] также показали, что «Вобэнзим» и «Флогэнзим», в состав которых входит папаин, увеличивают концентрацию в сыворотке крови у пациентов химиотерапевтических средств (антибиотиков, сульфаниламидов, уросептиков). Благодаря этому происходит облегчение их проникновения в ткани, особенно в очаг воспаления [38]. При этом с завершением курса комбинированной терапии снижается не только длительность лечения, но и не возникают, что особенно актуально, рецидивы заболевания.

Кроме того, в работе J. P. Guggenbichler (1998), отмечалась особенность проникновения протеолитических ферментов в стафилококковые абсцессы. Это является чрезвычайно важным моментом, поскольку известно, что даже адекватно подобранные антибиотики с трудом проникают в очаг воспаления. Особенно это характерно для хронических заболеваний придатков матки, сопровождаемых одновременно развитием фибринозного и спаечного процесса. Производимая в связи с этим частая смена антибиотиков приводит к развитию антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов, которая затягивает процесс лечения и выздоровления.

Но все эти препараты являются дорогостоящими и недоступными для широкого потребления.

Наличие целого ряда фармакологических эффектов протеолитических

ферментов – противовоспалительный, противоотечный, тромболитический при отсутствие аллергизации и побочных действий делает энзимотерапию перспективной при лечении многих акушерско-гинекологических патологий.

Отсутствие углубленных представлений о действии отечественного ферментного препарата папаин при лечении ВЗПМ диктует нам необходимость в более детальном изучении механизмов его воздействия на ключевые звенья системы гемостаза, ПОЛ и АОС и требует своей реализации с научно-обоснованных позиций.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Клиническая характеристика наблюдаемых больных

Настоящее исследование основано на анализе результатов лечения 72 пациенток, находившихся на лечении в гинекологическом отделении Андиганского Областного перинатального центра в период с 2012 по 2013 гг.

В зависимости от способа проведенного лечения все пациентки были разделены рандомизации на 2 группы. Первую группу составили 42 (58,3%) пациентки, получивших комплексную терапию ВЗПМ с применением Папаина. Во вторую группу вошли 30 (41,7%) женщин, которым проводилась традиционная противовоспалительная терапия, за тем, вторым этапом им назначалась Лидаза. Контролем служили 30 здоровых женщин фертильного возраста.

Характеризуя обследованных женщин в зависимости от возраста, отметим, что все они находились в единой возрастной категории, характеризующейся как активный репродуктивный период. Возраст обследованных женщин варьировал от 17 до 45 лет, составляя в среднем  $29,8 \pm 1,1$  лет (табл. 2.1).

Результаты изучения возрастного статуса обследованных женщин свидетельствует о том, что наиболее часто ВЗПМ встречается среди женщин активного репродуктивного возраста - от 20 до 35 лет. В то же время заслуживает внимание факт «омоложения» ВЗПМ. Среди исследованных 18,8%, т.е. почти каждая пятая была в юном возрасте (<20 лет). Данный факт подчеркивает ведущую роль ИППП в развитии ВЗПМ.

Данные о социальном статусе исследованных пациенток приведены в таблице 2.2, они свидетельствуют об одинаковой распространенности ВЗПМ среди служащих и домохозяек.

Таблица 2.1

Распределение обследованных женщин по возрасту

Число обследованных женщин	Возраст в годах							Всего
	<20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	>45	
Абсолютное число	12	19	15	13	8	3	2	72
В % от общего числа	16,6	26,4	20,8	18,1	11,2	4,2	2,7	100

Результаты изучения возрастного статуса обследованных женщин свидетельствует о том, что наиболее часто ВЗПМ встречается среди женщин активного репродуктивного возраста - от 20 до 35 лет. В то же время заслуживает внимание факт «омоложения» ВЗПМ. Среди исследованных 18,8%, т.е. почти каждая пятая была в юном возрасте (<20 лет). Данный факт подчеркивает ведущую роль ИППП в развитии ВЗПМ.

Данные о социальном статусе исследованных пациенток приведены в таблице 2.2, они свидетельствуют об одинаковой распространенности ВЗПМ среди служащих и домохозяек

Анамнез жизни обследованных больных свидетельствовал о достаточно высоком инфекционном индексе. Большинство женщин перенесли не менее одного детского инфекционного заболевания, а каждая четвертая страдала острыми респираторными заболеваниями, что свидетельствует о снижении защитных сил организма.

Анализируя полученные данные анамнеза, мы пришли к заключению о том, что 16,6% больных поступили первично в стадии острого

воспаления. Большинство женщин 57 (79,2%) поступали в клинику в период обострения хронического процесса. Данные о длительности заболевания представлены в нижеследующей (табл. 2.3).

Таблица 2.2

Социальный статус обследованных женщин

Социальный статус	Число женщин	
	Абс	%
Домохозяйки	27	37,5
Служащие	26	36,1
Рабочие	7	9,7
Учащиеся	12	16,6
Всего:	72	100

При сборе гинекологического анамнеза установлено, что большинство женщин ранее лечились по поводу патологии гениталий. Эти сведения нашли отражение в таблице 2.4

Таблица 2.3

Длительность хронического воспаления в исследованных группах

1 Длительность	Количество женщин (n=72)			
	Основная группа (n=42)		Группа сравнения (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
До 1 года	8	19,1	5	16,7
1-5 лет	10	23,8	8	26,7
5-10 лет	17	40,5	11	36,7
Свыше 10 лет	7	16,7	6	20

Таблица 2.4

## Гинекологический анамнез обследованных больных

Перенесенные Заболевания	Число обследованных больных (n=72)	
	Абс.	%
Бесплодие I, II	32	44,4
Нарушение менструального цикла	56	77,7
Кольпит	56	77,7
Эрозия шейки матки	19	26,4
Сальпингоофорит	55	76,4

При анализе выявлено, что приблизительно 90% женщин, обратившихся в гинекологическое отделение, страдали хроническим аднекситом. Среди женщин, имевших хронический аднексит – 44,4 % это нерожавшие.

Средний возраст менархе составил  $13,8 \pm 0,4$  года. Длительность менструального цикла и продолжительность менструального кровотечения была соответственно  $27,0 \pm 0,6$  и  $3,5 \pm 0,3$  дня. Альгодисменорея встречалась у 86,1% обследованных женщин. В таблице 2.5 приведены данные о характере менструального цикла.

Искусственный аборт является одной из ведущих причин в развитии воспалительных осложнений. Воспалительные заболевания придатков матки осложняют 18,1% аборт, нарушение менструального цикла происходит в 11% случаев. Более чем у 50% женщин, имевших в анамнезе воспалительные заболевания придатков матки, после прерывания беременности происходит их обострение.

Таблица 2.5

## Характеристика менструальной функции

Начало	Характеристика менструального цикла (n=72)							
	Норма		Обильные		Болезненные		Скудные	
	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
11-12 лет	7	9,7	3	4,2	12	16,6	1	1,4
12-13 лет	19	26,4	8	11,2	15	20,8	7	9,7
13-14 лет	3	4,2	9	12,5	13	18,1	0	0
14-15 лет	1	1,4	1	1,4	0	0	0	0

В табл. 2.6 содержатся сведения о репродуктивной функции обследованных женщин. Количество повторнородящих преобладало над числом первородящих. При распределении состава повторнородящих женщин по количеству имевшихся беременностей выявлено, что большинство из них имело от 2 до 4 беременностей. Распределение повторнородящих женщин по количеству имевшихся родов показало, что среди обследованных было большее число родивших повторно беременных женщин – 90 или 80,4%.

Частота медицинских абортов составила 43,1%, самопроизвольных абортов – 13,8%. Преждевременные роды отмечались у 11,2% обследованных женщин. Частота Кесарева сечения составила 6,9%. Перинатальной гибели плода у обследованных пациенток не отмечалось.

В 65,3% наблюдениях имелась сопутствующая патология со стороны других органов и систем, данные о которых приведены в таблице 2.7.

Отмечается высокая частота, тонзилэктомии и аппендэктомии – соответственно 10 и 8,9%. Сходные данные получены также в отношении хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, вегето-сосудистой дистонии и затяжных вирусно-инфекционных заболеваний.



Сопутствующие заболевания иногда вносили существенные коррективы на течение основного заболевания, пролонгируя длительность его терапии.

Таблица 2.6

Репродуктивный анамнез обследованных пациенток

Паритет	Число женщин	
	абс.	%
Количество беременностей в анамнезе:		
- 0	3	4,2
- 1	19	26,4
- 2-4	37	51,4
- более 4	11	15,3
Количество родов в анамнезе повторнородящих женщин:		
- 0	12	16,6
- 1	32	44,4
- 2-4	26	36,1
- более 4	8	11,2
Медицинские аборт	31	43,1
Самопроизвольные аборт	10	13,8
Преждевременные роды	8	11,2
Кесарево сечение	5	6,9

Таким образом, можно заключить, что женщины с ВЗПМ имели своеобразные конституционные признаки, патологию менструальной и репродуктивной функции и соматического статуса.

## 2.2. Общеклинические методы исследования

Всем обследованным женщинам диагноз выставлялся на основании жалоб, анамнеза, результатов гинекологического и клинико-лабораторного

исследований: крови и мочи, данных УЗИ, бактериологического исследования с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, ИФА – анализа крови.

Таблица 2.7

Сопутствующие соматические заболевания

Нозологическая форма	Всего обследованных женщин (n=72)	
	Абс.	%
Анемия	37	51,4
I степени	27	37,5
II степени	12	16,6
Заболевания ЖКТ и печени	12	16,6
Заболевания мочевыделительной системы	5	6,9
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3	4,2
Заболевания дыхательной системы	4	5,5
Заболевания щитовидной железы	13	18,1
Хронический тонзиллит	12	16,6

Общепринятые клинические анализы: общий анализ крови и общий анализ мочи, бактериологический посев выделений с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам из трех точек (уретра, цервикальный канал, влагалище) проводились стандартными методами.

Ультразвуковое исследование матки и ее придатков проводили на аппарате «Алока-620» с использованием конвексного трансабдоминального датчика частотой 3,5 мГц и трансвагинального датчика частотой 5 мГц. Трансабдоминальное исследование органов малого таза производили при наполненном мочевом пузыре. Трансвагинальное исследование проводилось через слизистую оболочку влагалища. Перед проведением этой манипуляции мочевой пузырь опорожняли, так как в этом случае даже

умеренное его наполнение служило бы помехой. Для предотвращения переноса патогенной микрофлоры использовался презерватив, который надевался на датчик. После проведения исследования датчик тщательно обрабатывали антисептическим раствором, рекомендованным фирмой-производителем, а презерватив утилизировали.

Для ИФА-анализа брали кровь из локтевой вены в количестве 5 мл, центрифугировали, отбирали сыворотку и определяли антитела IgM и IgG к *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Cytomegalovirus* и *Herpes simplex*. При этом использовались тест системы фирмы «Вектор» (Новосибирск): «ХламиБест С. Trachomatis-IgM IgG- стрип», «УреаплазмаБест-IgM IgG-стрип», «МикоплазмаБест – IgM IgG-стрип», «ГарднереллаБест- IgM IgG-стрип», «ВектоЦМВ- IgM IgG-стрип», «ВектоВПГ –IgM IgG –стрип».

### **2.3. Методики лечения больных с ВЗПМ**

Учитывая цели и задачи исследования, нами проведен сравнительный анализ результатов консервативной терапии у больных с ВЗПМ. В зависимости от способа произведенного лечения все пациентки были разделены методом рандомизации на 2 группы.

В последние годы стало известно, что лечение воспалительных заболеваний органов гениталий не может быть эффективным без применения препаратов, устраняющих внутрисосудистую коагуляцию, затрудняющую периферический кровоток и тканевую перфузию. Мы включили препарат Папаин в комплексную терапию ВЗПМ, который обладает антикоагулянтным, противовоспалительным, дегидратационным, вторично анальгезирующим свойствами. Параллельно обследовались и получали лечение половые партнеры, устранялись все вредные привычки (алкоголь, чрезмерные физические и психические нагрузки).

42 пациентки первой группы (основная группа), наряду с традиционной терапией, в комплекс лечения, был включен Папаин, который назначался, основываясь на известных методиках и

рекомендациях совместно с антибактериальной терапией. Папаин 80 ПЕ, новокаин 0,5% 10 мл, (на курс 5-7 инъекций) использовался в виде лимфотропного введения в область паховых узлов.

Вторую группу составили 30 больных, которым проводилась терапия по принятым в нашей стране традиционным методом лечения воспалительных заболеваний придатков матки:

- антибактериальная терапия, которая проводится с учетом чувствительности выделенного микроба к конкретному антибиотику (широкого спектра действия: цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды и т. д.);

- детоксикационная терапия проводится для улучшения микроциркуляции и реологии крови (по показаниям);

- десенсибилизирующая терапия (тавегил, диазолин, супрастин и т.д.);

- витаминотерапия (поливитаминовые комплексы, витамины С, Р и группы В);

- внутримышечно 64 ЕД, согласно принятых рекомендаций, по завершении курса антибактериальной на 7-8 сутки после стихания острого воспалительного процесса курс лечения 5 дней.

- для локальной санации влагалища использовали антисептические растворы, антимикотические и противовирусные препараты. Из физиотерапевтических процедур применяли электрофорез Папаина 80 ПЕ, разведенного в 5-10 мл дистиллированной воды, на область придатков, продолжительность сеанса 10-15 мин, на курс 10 сеансов.

Если больная с ВЗПМ выписывалась из стационара, не успев принять курс ферментотерапии, лечение продолжали амбулаторно.

## **2.4. Специальные методы исследования**

### **2.4.1. Биохимические методы**

**Экстракции я липидов.** Липиды экстрагировали методом Блайя и Дайера (1984) с некоторыми модификациями.

**Разделение липидных фракций.** Для определения состава липидов

использована проточная горизонтальная хроматография. Силикагель марки «КСК» измельчали и отбирали фракцию сорбента с размером частиц от 32 мкм до 45 мкм. Полученные фракции после очистки наносили на пластинки методами осаждения и высушивания на воздухе. Пластинки с силикагелем перед использованием с помощью специального приспособления разделялись на 16-18 отдельных дорожек шириной 4-5 мм.

**Идентификация липидов.** Для обнаружения фосфолипидов использовали реагент, модифицированный Васьковским (1983). Группу фосфолипидов, содержащих холин, определяли с помощью реактива Драгендорфа: фосфолипиды, содержащие аминокгруппу, обнаруживали с помощью нингидрина. Для обнаружения глицерина и инозита применялся аммонийный нитрат серебра.

Содержание уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тромбоцитах определяли методом Зыкова (1984).

Активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы определяли, используя методы и рекомендации Арчакова и Владимирова (1972), модифицированные Чевари С. (1991).

**Получения липопротеидов.** Липопротеиды из крови доноров и больных с воспалительными заболеваниями выделяли по методу Zewis (1982). Частоту полученных фракций контролировали электрофорезом в полиакриламидном геле. Электрофорез проводился в приборе с реактивами фирмы «Реонол М-69» (ВНР).

Липидный состав плазмы крови оценивался при исследовании содержания триглицеридов, общего холестерина, фосфолипидов с помощью биохимического набора реактивов фирмы «Lachema» (Чехия). При этом рассчитывался индекс атерогенности, т.е. отношение содержания холестерина к таковому фосфолипиду

### **2.2.3. Гемостазиологические методы.**

Исследование системы гемостаза проводилось при поступлении в клинику. Кровь брали сухой стерильной иглой из локтевой вены в

пластиковую пробирку. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия в соотношении 9:1. Определение концентрации фибриногена проводили по Рутберг (1961). Протромбиновый индекс исследовали по Квик. Определение растворимых фибринмономерных комплексов проводили на основе изучения этанолового и протамин-сульфатного теста (Godal et.al. 1982). Показатели гемализатагрегационного теста изучали по методу З. Е. Баркаган и соав. (1988).

При исследовании были использованы оценочные тесты системы гемостаза: суммарная активность факторов свертываемости – активированное время рекальцификации (АВР); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); концентрация антитромбина III, толерантность плазмы крови к гепарину; уровень фибринстабилизирующего фактора, фибринолитическая активность и фибриназа.

Для оценки состояния эндотелия капилляров определялся уровень фактора Виллебранда крови, используя при этом метод, предложенный В.Г. Михайловым (1986).

## **2.5. Статистические методы исследования**

Полученные данные подвергали статистической обработке по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $P < 0,05$ . При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований. (Зайцев В. М. и соавт., 2003).

### **КЛИНИЧЕСКАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ**

#### **3.1. Клинические проявления воспалительных процессов придатков матки**

Проведенные клинико-лабораторные исследования показали, что у всех обследуемых больных воспалительный процесс локализовался в придатках матки. У 19 (26,4%) пациенток процесс был односторонним, а у 55 (76,4%) было двухстороннее поражение придатков.

Тщательное изучение анамнеза позволило установить, что у 26,4% женщин воспалительный процесс развился впервые, у 75% - имело место обострение хронического процесса. При этом продолжительность хронического процесса у них колебался от 2 до 18 лет.

Развитие острого или обострение хронического процесса было связано с родами у 2 больных, искусственным абортom – у 8, простудными заболеваниями, гриппом – у 21, наличием ВМС – у 12 пациенток.

Анализ анамнестических данных и лабораторных исследований позволил установить у обследованных женщин наличие целого ряда экстрагенитальных заболеваний и очагов инфекции. Наиболее распространенной экстрагенитальной патологией оказалась анемия (I-II степени), которой страдали 58 пациенток. Гастрит, холецистит, колит имели место у 20 женщин.

В анамнезе 5 (6,9%) обследованных больных был острый аппендицит, по поводу которого им произведена аппендэктомия. Хроническими

воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы страдало 19 (26,4%) женщин. При этом у 4 (5,5%) из них выявлен цистит, у 12 (16,6%) – пиелонефрит. 5 (6,9%) пациентов страдали хроническими

воспалительными заболеваниями органов дыхания (бронхит, пневмония). Из эндокринной патологии у 7 (9,7%) пациенток выявлено заболевание щитовидной железы. Невропатологом у 7 (9,7%) больных был установлен диагноз НЦД по смешанному или кардиальному типу, а также ВСД. Аллергические реакции на пищевые продукты имели 6 женщины, на лекарственные препараты – 12 (16,6%) (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Перенесенные экстрагенитальные заболевания

Нозологическая форма	Число женщин (n=72)	
	абс.	%
Анемия	37	51,4±4,7
- 1 степени	27	37,5±4,5
- 2 степени	12	16,6±3,5
Заболевания ЖКТ и печени	13	18,1±3,6
Заболевания мочевыделительной системы	19	26,4±4,0
Заболевания ССС	4	5,5±1,8
Заболевания дыхательной системы	5	6,9±2,1
Заболевания щитовидной железы	7	9,7±2,9
Заболевания ЦНС	7	9,7±2,9
Аллергические заболевания	11	15,3±3,4

При изучении акушерского и гинекологического анамнеза при обследовании выявлена следующая патология: бесплодие I (продолжительность от 2 до 15 лет) у 19 (26,4%) женщин; бесплодие II (от 3 до 12 лет) – у 10 (13,8%); самопроизвольные выкидыши – у 12 (16,6%). В анамнезе у 5 (6,9%) женщин отмечена внематочная беременность, 4 (5,5%) пациенткам произведено удаление кисты яичника. ВЗПМ способствовал



развитию целого ряда нарушений менструальной функции, таких как альгодисменорея, ДМК, аменорея, гиперменструальный синдром у 31 (43,1%) больных. В анамнезе у 6 (8,4%) больных была ДЭК шейки матки по поводу эрозии (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Перенесенные гинекологические заболевания

Нозологии	Всего (n=72)	
	абс.	%
Бесплодие I	19	26,4±4,1
- II	10	13,8±3,3
НМЦ	31	43,1±4,7
Альгодисменорея	12	16,6±3,5
ДМК	6	8,4±2,4
Аменорея	7	9,7±2,9
Гиперменструальный синдром	9	12,5±3,0
Внематочная беременность	5	6,9±2,3
Удаление кисты яичника	4	5,5±2,0
ДЭК шейки матки	6	8,4±2,4

Основной жалобой у всех обследуемых пациенток были боли. Боли локализовались: - внизу живота, в правой или в левой подвздошной областях. По характеру боли были острыми, колющими - у 26(36,1%), ноющими - у 19 (26,4%), тупыми – у 13 (18,1%). При этом отмечалась иррадиация в крестцовую область у 14 (19,4%), поясничную - у 10 (13,8%), паховую область и ноги - у 41 (56,9).

У 55 (76,4%) пациенток отмечалось повышение температуры тела до 38-39°C, продолжавшейся от 3-5 дней с явлениями озноба, слабости,

головокружения, иногда рвоты, тахикардии. У 36 (50%) женщин были жалобы на выделения из половых путей. В клинической картине заболевания у всех больных преобладал болевой синдром. На фоне локальных признаков воспаления, описанных ниже, обнаруживались выраженные изменения клиника - лабораторных анализов (повышение лейкоцитов крови, ускорение СОЭ и др.).

Тщательный расспрос и обследование позволили выявить у 80% больных с воспалительными процессами придатков матки общие проявления заболевания в виде легкой утомленности, слабости, ухудшения сна и аппетита, раздражительности, плаксивости, головокружения, тахикардии. При гинекологическом осмотре в зеркалах у 3 (4,2%) пациентов диагностирован эрозивирующий эктропион, у 12 (16,6%) – эрозия шейки матки, у 13 (18,1%) больных был выявлен эндоцервицит (табл. 3.3).

Основные симптомы при бимануальном исследовании у большинства пациенток напоминало картину вторичного параметрита (уплотнение клетчатки) смещение матки в сторону, укорочения соответствующего свода влагалища, характерное уплотнение и увеличение придатков матки их чувствительность или болезненность с различной степенью выраженности, ограничение подвижности, нередко - смещение за счет спаечного процесса.

В обследовании пациента применен метод УЗИ. Характерной для данной патологии в ультразвуковой картине было увеличение размеров яичников на 0,5-1,5 см - у 44 (61,1%), снижение при этом экзогенной плотности (за счет отека), наличие мелкокистозных образований, нормальные размеры у 26,4%, или некоторое уменьшение яичников у 18%, сопровождавшиеся неоднородностью эхоструктуры, наличием мелкокистозных включений в строме яичника.

Клинико-лабораторные исследования женщин при поступлении, дали следующие результаты.

При исследовании общего анализа крови у всех больных обнаружено повышение лейкоцитоза. При этом количество лейкоцитов колебалось от 9

до  $10 \times 10^9$ /л. Умеренное ускорение СОЭ (от 15 до 20 мм/час) наблюдалось у 43 пациенток, выраженное (более 20 мм/час) – у 30 больных.

Максимальное СОЭ достигло 30 мм/час.

Таблица 3.3

Клинические проявления сальпингоофорита

Клинические проявления	Всего 72	
	абс.	%
Боли	44	61,1±4,5
Характер болей:		
-острый, режущий	26	36,1±4,6
-ноющий	19	26,4±4,2
-тупые	13	18,1±3,7
Иррадиация: - в крестцовую область	14	19,4±3,8
-поясничную область	10	13,8±3,2
-паховую область	41	56,9±4,6
Выделения из половых путей	36	50±4,7
Повышение температуры тела	55	76,4±4,6
При осмотре в зеркалах:		
-эрозирующий эктропион	3	4,2±1,8
-эндоцервицит	13	18,1±3,8
-эрозия шейки матки	12	16,6±3,5

Вызывает интерес тот факт, что у большинства больных не отмечено прямой зависимости между показателями СОЭ и лейкоцитоза. У пациенток с лейкоцитом, почти во всех случаях наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Изучение содержания гемоглобина у обследованных пациенток установлено наличие анемии I степени (110-100 г/л), у 18 больных и

анемии II степени (100-80 г/л) – у 7 пациентов. При обследовании мочи у 18 женщин изучаемой группы обнаружены признаки воспалительного процесса мочевыделительной системы (следы белка, эпителиальные клетки и от 10 до 40 в поле зрения лейкоциты). УЗИ почек установлен диагноз пиелонефрита, а 2 больным - пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни.

Всем больным при поступлении проводилось бактериологическое исследование отделяемого из уретры, цервикального канала и влагалища. У всех больных при микроскопическом исследовании обнаружено III и IV степень чистоты выделений по содержанию лейкоцитов от 25 до «сплошь» в поле зрения. У 7 пациенток из этого числа установлено наличие в мазке трихомонад. Бактериологическое исследование выделений из влагалища, цервикального канала и уретры было произведено всем пациентам (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Характер микрофлоры влагалища у обследованных женщин

Микроорганизмы	абс.	%
Staphylococcus epidermidis	19	26,4±3,9
Staphylococcus aureus	10	13,8±3,0
Staphylococcus saprophiticus	5	6,9±2,4
E.Coli	15	20,8±3,9
Streptococcus haemolitica	2	2,7±1,5
Streptococcus faecalis	6	8,4±2,6
Streptococcus viridans	2	2,7±1,5
Candida albicans	26	36,1±4,4
Не было роста	1	1,4±1,3

Выявлены следующие разновидности стафилококков; epidermidis у 19

(26,4%) больных, *saprophyticus* - у 5 (6,9%), *aureus* у 10 (13,8%). Из стрептококков высеяны штаммы 3 разновидностей; *streptococcus fecalis* у 6 (8,4%) больных, *viridans* у 2 (2,7%) и *hemolitica* у 2 (2,7%) пациенток. В 15 (20,8%) случаях возбудителем инфекции была *Escherichia coli*. Дрожжевые грибки рода *Candida* высеяны 26 (36,1%) пациенток. Необходимо отметить, что перечисленные выше возбудители высеяны в чистой культуре. Выявлены ассоциации 2 или 3 возбудителей, такие как кишечная палочка и эпидермальный стафилококк; дрожжевые грибы, эпидермальный стафилококк. Не было обнаружено роста микрофлоры в посевах в 2 случаях. Таким образом, наиболее чистыми возбудителями воспалительного процесса у обследованной группы больных явились стафилококки, стрептококки и кишечная палочка.

В ряде случаев, при наличии выраженной клинической симптоматики воспаления придатков матки, выделения из цервикального канала и влагалища оказались стерильными. Это наводит на мысль о наличии у данного контингента больных возбудителей вирусной инфекции.

Анализ полученных результатов показывает, что клиническая картина острого сальпингоофорита также как и клиническая картина острого хронического воспаления придатков матки, не является специфической, однако, в некоторых случаях, наблюдалось присоединение специфической инфекции (табл. 3.5).

Из данных таблицы видно, что наиболее часто встречаются вирусные инфекции – ВПГ и ЦМВ 25% и 26,4% соответственно, большое количество микст-инфекции, среди которой наиболее часто встречается ВПГ-ЦМВ, вирус - хламидиоз, вирус - уреаплазмоз. Обнаруженные 16,6% трихомониоза и 8,4% хламидиоза среди наших пациенток свидетельствуют о возрастании количества ИППП, как показателя отсутствия культуры половой жизни и несоблюдении правил безопасного секса.

Наличие болей внизу живота, нарушений менструальной функции, субфебрильная температура тела не могут служить основанием для

постановки диагноза ВЗПМ.

Таблица 3.5

Выявленная урогенитальная инфекция

Вид инфекции	абс.	%
<i>Chlamidia trahomatica</i>	6	8,4±2,8
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	4	5,5±2,0
<i>Mycoplasma hominis</i>	5	6,9±2,4
Herpes simplex	18	25±3,1
Cytomegalovirus	19	26,4±4,0
<i>Trichomonas vag.</i>	12	16,6±3,5
Микст-инфекция	22	30,5±4,3

Под маской подострого ВЗПМ могут скрываться различные заболевания: кисты и кистозные изменения яичников, наружный эндометриоз, ВРВМТ, трубная беременность, спаечный процесс в малом тазу, долихосигма.

В связи с частым сочетанием воспалительных заболеваний придатком матки и кист яичника возникает закономерный вопрос о причинно-следственной взаимосвязи этих заболеваний. Так, по данным Г. М. Савельевой [84] при острых воспалительных заболеваниях придатков матки кистозные изменения яичников отмечались в 5,9% наблюдений, формирование кист - в 1,2% наблюдений. По мнению Х. Фаллуха (1993), воспалительные процессы придатков матки являются причиной появления кист яичников в 30% наблюдений.

По нашим данным воспалительные изменения придатков матки сочетались с кистозными изменениями яичников и кистами яичников у каждой 3-й пациентки. Заболевание чаще протекало на фоне изменений менструальной функции (64%), в каждом 3 наблюдении отмечена задержка

менструации или мажущие кровянистые выделения до или после менструации.

Обобщая в целом настоящий раздел исследований, можно отметить, что ВЗПМ у женщин чаще всего локализуется в придатках, и имеют стертый и невыраженный инфекционно-токсический характер течения заболевания. Это требует более глубоких лабораторных исследований для последующей целенаправленной терапии.

### **3.2. Состояние фракционного состава липидных компонентов крови и тромбоцитов у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки**

Известно, что воспалительные заболевания придатков матки у женщин в 40-48% случаев приводят к бесплодию.

Это в определенной степени можно объяснить тем, что при ВЗПМ в патологический процесс вовлекаются все звенья нейроэндокринной системы, гемостаз, обмен веществ, изменение системы регуляции агрегатного состояния крови на фоне синдрома внутрисосудистого свертывания, входящего в патогенез хронического сальпингоофорита, которые приводят к нарушениям процесса тромбообразования. Важную роль в процессе тромбообразования, по данным некоторых авторов, (Munday S. S., 1998; Саатов Т. С., 1991; Титов В. Н., 2000), играет изменение уровня отдельных фосфолипидов в тромбоцитах и липопротеидах крови. Возникает вопрос, происходит ли изменение в фосфолипидном составе тромбоцитов у больных с повышенным тромбообразованием, при ВЗПМ.

Форменные элементы крови (тромбоциты) находятся в постоянном взаимодействии с липопротеидами сыворотки. Существует обмен липидами между мембранами клеток и липопротеидами крови. Следовательно, любые нарушения в липидном составе липопротеидов сыворотки крови могут изменять состав и содержание липидов в мембранах тромбоцитов.

Иммунохимическим методом (Mareus A.G.,1965) показано, что адсорбция ЛПНП на поверхность тромбоцитов может привести к изменению поверхностных свойств тромбоцитов с увеличением их адгезивно - агрегационных свойств. Липопротеиды высокой плотности ингибируют связывание ЛПНП с тромбоцитами и осуществляют отток холестерина из клеточных мембран.

Выше изложенные факты побудили нас к изучению фосфолипидного состава мембран тромбоцитов и липопротеидов крови у женщин с хроническим аднекситом.

Результаты исследования липидного состава липопротеидов крови у женщин с хроническим заболеванием придатков матки показали, что при патологии основные изменения происходят во фракциях липопротеидов низкой и высокой плотности (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Показатели липопротеидов крови у женщин с ВЗПМ

Показатели крови	Женщины с ВЗПМ (n=72)	Здоровые женщины (n=30)	P
Липопротеиды очень низкой плотности, г/л	1,82±0,12	1,68±0,15	>0,05
Липопротеиды низкой плотности, г/л	3,84±0,11	3,22±0,24	<0,05
Липопротеиды высокой плотности, г/л	0,70±0,05	0,88±0,06	<0,05

У женщин с ВЗПМ наблюдалось высокое содержание холестерина в липопротеидах низкой плотности и низкое в липопротеидах высокой плотности, что соответствует данным литературы

Таким образом, у женщин с ВЗПМ имеет место структурно -



функциональная дестабилизация липидной фазы клеточных мембран тромбоцитов и компонентов крови, что приводит к изменению агрегационной способности тромбоцитов и играет важную роль в формировании ДВС синдрома и прогрессирования ангиопатий.

### **3.3. Особенности сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза**

В последнее время установлено, что тромбоциты адсорбируют на своей поверхности бактерии и вирусы, после чего склеиваются в агрегаты. Указанное позволяет считать, что тромбоциты, оказывая влияние на неспецифическую резистентность организма могут служить одной из причин, лежащий в основе развития тромбгеморрагического синдрома при воспалительных заболеваниях придатков матки. Активация внутрисосудистого свертывания крови приводит к высвобождению в общую циркуляцию биохимически -активных веществ выделяемых из тромбоцитов, моноцитов, нейтрофилов и эндотелия. В результате чего возникает спазм сосудов, открытие артериовенозных шунтов, нарушение сосудистой проницаемости, депонирование крови воспаленных участках ткани.

В настоящей работе установлено, что нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза проявляется уже в начальных стадиях воспалительного заболевания и выражается в достоверном снижении количества тромбоцитов в венозной крови по сравнению со здоровыми женщинами ( $P < 0,005$ ) (табл. 3.12). Одновременно с этим активизируется АДФ-индуцированная агрегационная активность данных клеток. Гиперагрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, позволяет судить о повышении их первичной агрегации, которая обратима. Относительная тромбоцитопения, по-видимому, вторична и связана с повышенным потреблением тромбоцитов. Наряду с изменением агрегационной способности тромбоцитов у больных с ВЗПМ установлено достоверное повышение суммы активных форм тромбоцитов в 2 раза.

Таблица 3.11

Показатели гемостатической активности тромбоцитов у женщин с  
воспалительными заболеваниями придатков матки

Показатели	Здоровые женщины (n=30)	Женщины с ВЗПМ (n=72)	P
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	248,0 $\pm$ 17,1	182,0 $\pm$ 10,8	<0,01
Сумма активных форм тромбоцитов, %	13,6 $\pm$ 0,4	26,8 $\pm$ 1,7	<0,001
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	7,22 $\pm$ 0,3	11,4 $\pm$ 0,6	<0,001
Гемолизат агрегационный тест, второе разведение, сек	14,7 $\pm$ 0,67	1,4 $\pm$ 0,31	<0,001
Гемолизат агрегационный тест, шестое разведение, сек	34,8 $\pm$ 1,21	28,0 $\pm$ 0,77	<0,001

Выраженное повышение гемостатической активности тромбоцитов и повреждение сосудистой стенки (фактор Виллебранда) способствуют запуску коагуляционного каскада. По современным представлениям, мембранные фосфолипиды активированных тромбоцитов облегчают взаимодействие между факторами IX и VIII, X и V, стимулируя тем самым активацию свертывающей системы крови и ускоряя образование тромбина, т.е. создавая субстрат для развития ДВС - синдрома.

Принимая во внимание результаты исследования, можно предположить, что выраженные изменения тромбоцитарного гемостаза у больных с ВЗПМ во многом обусловлены нарушением фосфолипидного состава клеточных мембран тромбоцитов.

Результаты исследования гемокоагуляционного гемостаза у больных ВЗПМ свидетельствуют о наиболее выраженных изменениях в системе

гемостаза у обследуемой группы больных: показатели активированного времени рекальцификации и частично активированного времени рекальцификации были достоверно снижены, что указывало на повышение активности внутреннего прокоагулянтного звена гемостаза. Кроме того, у больных с ВЗПМ гиперкоагуляция развивается на фоне снижения противосвертывающей и фибринолитической активности крови (табл. 3.13). На истощение естественных антикоагулянтов указывает, снижение активности антитромбина Ш. При этом риск тромботических осложнений еще более усугубляется угнетением фибринолиза (фибринолитическая активность крови  $0,61 \pm 0,02$  г/л при норме  $0,92 \pm 0,06$  г/л).

Таблица 3.13

Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки

Показатели	Здоровые женщины (n=30)	Женщины с ВЗПМ (n=72)	P
Активированное время рекальцификации (АВР), сек	$63,4 \pm 2,2$	$50,6 \pm 0,81^*$	$<0,001$
Активированное частичное тромбопластическое время (АЧТВ)	$38,3 \pm 1,2$	$30,6 \pm 0,62^*$	$<0,001$
Протромбиновый индекс, %	$90,0 \pm 3,1$	$102,4 \pm 6,7$	$>0,05$
Фибриноген, г/л	$2,8 \pm 0,12$	$4,3 \pm 0,2^*$	$<0,001$
Фибринолитическая активность, г/л	$0,92 \pm 0,06$	$0,61 \pm 0,02^*$	$<0,001$
Фибриназа, сек	$63,4 \pm 2,7$	$93,4 \pm 3,5^*$	$<0,001$
Толерантность плазмы к гепарину, мин	$8,8 \pm 0,4$	$16,8 \pm 1,2^*$	$<0,001$

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у обсуждаемой

группы больных ДВС- синдрома, протекающего одновременно с активацией ПОЛ и изменением липидного состава мембран тромбоцитов.

Таким образом, исследование мембран тромбоцитов у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки, свидетельствует о нарушении структурно-функционального состояния мембран этих клеток крови, нарушении тромбоцитарно-коагуляционного звена гемостаза и неразрывной связи реологических нарушений, зависящие от, характера проявлений клинической картины воспалительных заболеваний придатков матки.

## Глава 4

### ВЛИЯНИЕ ФЕРМЕНТОТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

#### 4.1. Клиническое течение сальпингоофорита на фоне комплексной терапии.

В настоящее время наряду с разработкой новых аспектов патогенеза неспецифических воспалительных заболеваний гениталий у женщин огромное значение имеют поиск новых патогенетических обоснованных методов терапии и профилактик данного заболевания. При этом должны предусматриваться такие аспекты как экономичность, доступность методов, а также отсутствие побочных явлений. В последние годы в этом плане привлекает все большее внимание растительные протеолитические ферменты.

В медицинской практике уже долгое время широко применяются энзимы животного и бактериального происхождения, такие как Лидаза, Трипсин, Химотрипсин, Липаза, но все эти ферменты нельзя назначать в остром периоде воспаления, так как они не обладают способностью расщеплять белки, такими свойствами обладает Папаин. Он расщепляет белки до полипептидов и аминокислот, причем гидролизует любые пептидные связи. К настоящему времени уже накоплен определенный опыт, получены данные о терапевтическом действии Папаина в нейрохирургии, офтальмологии, неврологии и т.д. Применение этого энзима в клинике предшествовали экспериментальные исследования, в ходе которых установлены высокие целебные свойства фермента. Выявлено, что протеолитическое, противовоспалительное, антикоагуляционное и дегидратационное действие Папаина оказалось

выраженным сильнее, чем у протеаз животного происхождения. Перечисленные свойства позволяют применять Папаин в борьбе с воспалительными заболеваниями, для рассасывания поврежденных и некротических тканей. Несмотря на преимущество растительного ферментного препарата – Папаина, отсутствуют обоснованные показания доз и схем терапии гинекологических больных, нет лабораторных тестов для контроля эффективности указанного способа, это, безусловно, затрудняет широкое использование Папаина в акушерско-гинекологической практике.

Исходя из целей данной работы, нами приведен сравнительный анализ эффективности традиционной терапии с применением Лидазы и терапии с включением фермента Папаин.

Традиционными методами были пролечены 30 женщин в стадии острого воспаления, возникающего впервые или в результате обострения хронического процесса. Эти женщины получали традиционную противовоспалительную терапию ВЗПМ. Лидаза назначалась в виде местной региональной лимфотропной терапии по методике Ю. М. Левина и Э. С. Джумабаева с антибактериальной терапией (Лидаза 0,5 ЕД/кг, гепарин 70 ЕД/кг, новокаин 0,5% - 10мл), внутримышечно (Лидаза 64 ЕД) - согласно принятых рекомендаций, по завершении курса антибактериальной на 7-8 сутки после стихания острого воспалительного процесса курс лечения 5 дней и в виде электрофореза на область придатков .

Комплексная терапия с применением Папаина по разработанной нами методике была использована в лечении 42 женщин. Ферментотерапию начинали с 1-3 дня после поступления в стационар на фоне традиционного противовоспалительного лечения.

Результаты клинических наблюдений показали, что у основной группы больных с применением Папаина, по сравнению с группой сравнения с применением Лидазы, клинические и лабораторные

показатели были эффективней. В 2,2 раза быстрее происходило купирование основных клинических симптомов активности воспалительного процесса (болей внизу живота, нарушение сна, слабости, раздражительности, гипертермического синдрома). На рисунке 4.1 показана динамика снижения температуры тела после начала лечения в сравниваемых группах больных.

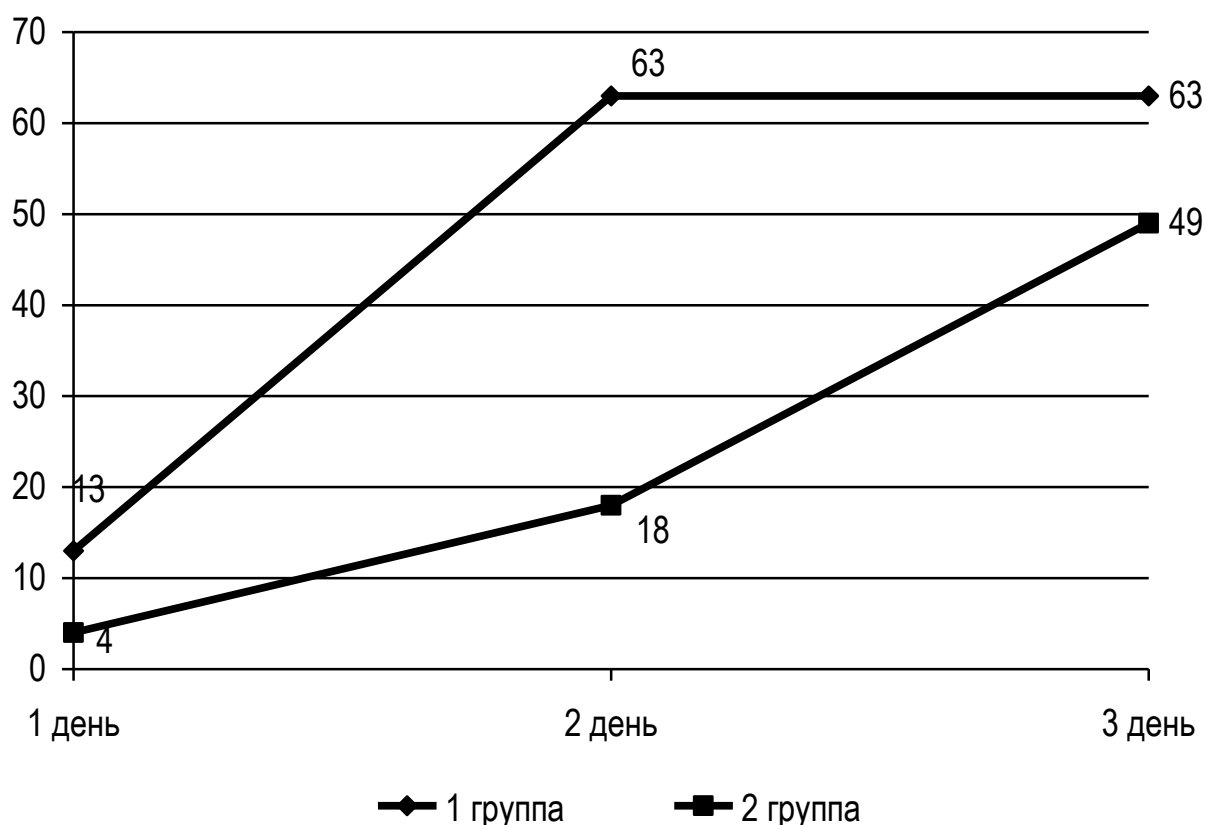


Рис. 4.1. Динамика снижения температуры тела после начала лечения

Как следует из кривой нормализация температуры тела при использовании терапии с включением Папаина, происходила в 2 раза быстрее, нежели в группе с применением Лидазы.

Информативным показателем эффективности лечения явилось снижение лейкоцитоза в крови женщин основной группы (Папаин) к 5 суткам после начала терапии по сравнению с группой, в которой проводилось традиционное лечение (Лидаза) (рис. 4.2), а также

уменьшения содержания лейкоцитов в выделениях из цервикального канала соответственно на 82% и 36%.

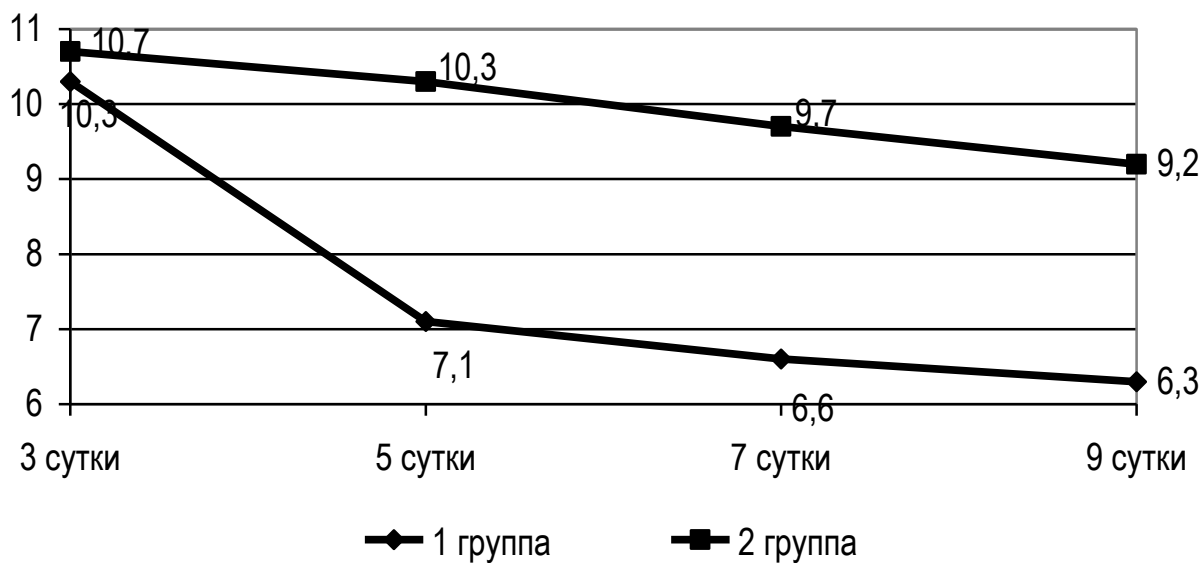


Рис. 4.2. Сравнительная оценка динамики лейкоцитоза в ходе лечения

Одним из основных факторов оценки эффективности комплексного лечения является динамика клинической картины заболевания в процессе купирования симптомов острого воспалительного процесса среди аналогичного контингента больных. Сравнительная характеристика сроков купирования ведущих проявлений анализируемой патологии представлено в таблице 4.1. Как следует из полученных данных, по большинству анализируемых ведущих симптомов активности патологии, купирование их у больных основной группы, получавших в составе комплексной терапии ферментный препарат – Папаин, происходит в статистически достоверно, значительно более короткие сроки.

В частности значительно быстрее купировались нарушения периферической и центральной нервной системы, боли внизу живота, головная боль, слабость раздражительность, нормализация сна. Особенно информативными в оценке терапии явились данные бимануального исследования, выявление исчезновения болезненности в области гениталий и инфильтрации. При том установлено, что у основной группы (Папаин) больных местные признаки воспалительного процесса купировались в 1,5



раза быстрее, нежели у больных получавших традиционную (Лидаза) терапию.

Таблица 4.1

**Сравнительная характеристика купирования основных клинических симптомов в обследованных группах**

Клинические симптомы	Традиционное лечение (лидаза) (n=30)	Комплексное лечение (папаин) (n=42)	P
	кол-во дней	кол-во дней	
Нормализация температуры тела	3,3±0,19	2,4±0,24	<0,001
Купирование локальных болей	10±0,24	4,7±0,2	<0,001
Исчезновение слабости	10±0,36	7,1±0,54	<0,001
Нормализация сна	6,6±0,17	4,7±0,33	<0,001
Исчезновение раздражительности	10±0,46	4,7±0,4	<0,001
Купирование дизурических расстройств	6,6±0,11	2,4±0,3	<0,001
Купирование локальных проявлений воспаления (по данным бимануального исследования)	13,3±0,9	7,1±0,24	<0,001

Около одной трети женщин с воспалением гениталий имеет нарушения менструальной функции как альгодисменорея, гиперменорея, гипоменструальный синдром, которые на наш взгляд, связаны с непосредственным вовлечением матки и яичников в процесс. Необходимо

отметить, что на фоне терапии с применением Папаина произошло восстановление менструальной функции у 68% обследованных.

Таким образом, по ряду клинических тестов проявление активности патологии, ферментотерапия с применением протеолитического фермента Папаин имеет выраженное приоритетное значение.

Тезис о приоритетном значении ферментотерапии подтверждается также значительным снижением после комплексной (Папаин) терапии исходной концентрации мочевины (-26%), приростом белка крови (+26,2%) и гематокрита (+18%). Другим преимущественным фактором ферментотерапии было отсутствие влияния на систему эритропоэза в то время как у больных на фоне традиционной (Лидаза) терапии имело место снижения численности эритроцитов на 6%.

Проведенные в сравниваемых группах клинические исследования свидетельствуют о значительном повышении эффективности лечения ВЗПМ при включении в комплекс лечебных мероприятий фермента – Папаина.

#### **4.2. Состояние фракционного состава липидных компонентов крови и тромбоцитов у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки на фоне комплексной терапии**

В настоящее время установлено, что лечение воспалительных заболеваний женских половых органов не может быть эффективной без применения препаратов, устраняющих внутрисосудистую коагуляцию, затрудняющую периферический кровоток и тканевую перфузию. Одним из надежных методов, воздействующих на систему гемостаза, является ферментотерапия.

В течение последних 10 лет проведено широкое апробирование в качестве лечебного средства растительный протеолитический фермент – папаин. Установлено, что папаин имеет протеолитическое, противовоспалительное, антикоагуляционное и гидратационное действие.

Снижая вязкость крови, Папаин улучшает кровоснабжение органов и тканей и соответственно их трофику.

Для комплексной терапии ВЗПМ был использован препарат Папаин (основная группа). Сравнения проводили с контрольной группой, получавшие общепринятую традиционную терапию с Лидазой. Биохимические исследования основной группы проводили до начала лечения, на 7-8 сутки и 12-14 сутки приема препарата. Параллельно оценивали клинические проявления воспалительного процесса.

С целью изучения влияния ферментотерапии и традиционного лечения на состояние крови у женщин с ВЗПМ мы рассмотрели липидный состав крови и тромбоцитов. Известно, что существует взаимосвязь с липидным составом мембран тромбоцитов и липопротеидным крови. Так наблюдаемые нарушения в липидном составе липопротеидов сыворотки крови могут повлиять на состав и содержание липидов в мембранах тромбоцитов.

Липопротеиды высокой плотности ингибируют связывание липопротеидов низкой плотности с тромбоцитами, и осуществляет отток холестерина с клеточных мембран.

Результаты исследования показали, что при традиционном лечении больных с ВЗПМ липопротеидный состав крови изменяется незначительно ( $P > 0,01$ ).

Комплексное лечение женщин с ВЗПМ сопровождалось достоверным снижением липопротеидов низкой плотности на 12-14 сутки после терапии, напротив в эти сроки исследования наблюдается достоверное повышение фракции липопротеидов высокой плотности, что свидетельствует о снижении коэффициента атерогенности крови.

В целом, в показателях липопротеидов крови у женщин с ВЗПМ на фоне ферментотерапии наблюдается достоверное снижение фракции липопротеидов низкой плотности, тогда как во фракции высокой

плотности, мы наблюдаем достоверное повышение ( $P < 0,05$ ), что свидетельствует об снижении коэффициента атерогенности крови.

Таблица 4.2

**Показатели липопротеидов крови у женщин с ВЗПМ до и после лечения.**

Показатели крови	Традиционная терапия (лидаза) (n=30)		Основная группа (папаин) n=42		
	До лечения	После лечения	До лечения	На 7-8-е сутки	На 12-14-е сутки
Липопротеиды очень низкой плотности (г/л)	1,85±0,12	1,78±0,11	1,82±0,12	1,71±0,12	1,66±0,12
Липопротеиды низкой плотности (г/л)	3,84±0,11	3,66±0,37	3,84±0,11	3,45±0,21	3,20±0,29 *
Липопротеиды высокой плотности (г/л)	0,70±0,05	0,76±0,04	0,70±0,05	0,79±0,06	0,87±0,06 *

Результаты исследования липидного состава липопротеидов крови у женщин с ВЗПМ на фоне терапии показало на достоверное изменение последних при комплексном лечении заболевания с использованием папаина.

Выявленные изменения в липидном составе липопротеидов очень низкой плотности свидетельствует о благоприятном воздействии ферментного препарата папаин на липидный обмен.

В липопротеидах низкой плотности крови после традиционной терапии (лидаза) обнаружены изменения в липидном составе в ту или иную сторону, но в пределах начальных цифр. Напротив, комплексное лечение с использованием протеаз растительного происхождения папаин отмечены достоверные изменения на 7-8-е сутки после терапии.

На 12-14 сутки исследования наблюдались достоверные изменения всех изучаемых показателей липидного состава липопротеидов низкой плотности. При этом следует отметить снижение концентрации холестерина во фракции липопротеидов низкой плотности до  $3,51 \pm 0,21$  против исходного  $4,14 \pm 0,11$  мкг Р/100 г белка.

Известно, что функция липопротеида низкой плотности (ЛПНП) состоит в переносе к клеткам неполярных форм эфиров холестерина, т.е. этерифицированных спиртом холестеринов. Если это соотношение меняется, то клетка не поглощает ЛПНП, дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот может привести к развитию патологии. Кроме того, в данной ситуации, отсутствие связи между ЛПОВП и ЛПНП при нарушенном соотношении ТГ/поли ж.к., последнее становится в крови эндогенными патогенами, что удаляется путем фагоцита, т.е. путем воспаления. Все это приводит к активизации комплемента и функции нейтрофилов. Активированные нейтрофилы синтезируют в кровь активные формы кислорода [62]. Функция активных форм кислорода и процесса окисления – физиологическая денатурации нейтрофилами макромолекул – патогенов, в удаление окисленных форм ЛПНП из кровотока путем воспаления.

Поскольку ЛПНП содержат много ненасыщенных двойных связей в составе эссенциальных полиеновых жирных кислот, они подвержены переносному окислению в большей степени, чем иные классы [58].

Эндогенные патогены (ЛПНП), т.е. «биологический мусор» активируют функциональную систему, которые призваны поддерживать чистоту внутренней среды, именно ЛПНП активизируют синтез макрофагами гепатоцитов вторичных медиаторов воспаления белков острой формы.

Поэтому уровень холестерина ЛПНП является одним из неспецифических тестов воспаления в нашем случае [79].

Результаты исследования фосфолипидного состава тромбоцита у женщин с ВЗПМ до и после комплексной терапии представлены в

#### **4.4. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза на фоне комплексной терапии у женщин с ВЗПМ**

Воспалительные заболевания являются одним из патологических состояний, при которых развивается ДВС крови. Основой ДВС в данном случае является чрезмерная (патологическая) активность гемостаза, ведущая к блокаде микроциркуляции в жизненно важных органах рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток и развитию полиорганной дисфункции. Значительное потребление факторов сдерживания и тромбоцитов, активация фибринолиза, накопление продуктов деградации фибрина-фибриногена, проявляющих антикоагулянтные свойства и оказывающее повреждающее действие на стенке сосудов, приводят к развитию гипокоагуляционного состояния геморрагическим синдромом. Появление в кровотоке большого количества тромбоцитарных и эритроцитарных агрегатов усугубляет геморрагические сдвиги. При этом на фоне чрезмерной активации свертывание резервы эндогенных антикоагулянтов быстро истощаются. Как было указано выше, у больных с ВЗПМ отмечается нарушение структурно-функционального состояния тромбоцитов, активация в них процессов ПОЛ, что является одной из причин нарушения тромбоцитарно - коагуляционного звена системы гемостаза.

В наших исследованиях установлено, что нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза у больных с ВЗПМ проявляется в достоверном снижении количества тромбоцитов в венозной крови по сравнению со здоровыми женщинами ( $P < 0,05$ ). Традиционная терапия приводит к повышению количества тромбоцитов до  $198,0 \pm 4,7 \cdot 10^9/\text{л}$  (табл. 4.10).

Включение в арсенал терапии растительного фермента Папаин увеличивает количество тромбоцитов в венозной крови до  $228,9 \pm 7,3 \cdot 10^9/\text{л}$  и тем самым приближается к исходным величинам на 12-14 сутки исследования. Комплексная терапия с включением Папаина также снижает сумму активных форм тромбоцитов на 56 % и составляет  $15,0 \pm 0,77$  % против 26,8 % в группе до лечения.

Напротив, традиционная терапия включением Лидазы увеличивает активные формы тромбоцитов до  $33,6 \pm 1,1$  % ( $P < 0,05$ ). Сходная динамика отмечается и относительно числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты. Традиционная терапия с использованием Лидазы сопровождается повышением гемостатической активности тромбоцитов и естественно повреждением сосудистой стенки (фактор Виллебранда). Последнее выражается в повышении адгезивных свойств тромбоцитов (ГАТ второе разведение  $8,9 \pm 0,27$  сек против  $10,4 \pm 0,33$  сек) и агрегационной (ГАТ шестое разведение  $20,2 \pm 0,73$  сек против  $28,0 \pm 0,81$  сек). Иную динамику в указанных показателях мы наблюдаем в группе с комплексным лечением с включением в арсенал ферментного препарата Папаин. При этом изучаемые показатели приближаются к исходным величинам контрольной группы. По современным представлениям, мембранные фосфолипиды активированных тромбоцитов облегчают взаимодействие между факторами IX, VIII, X и V, стимулируя тем самым активацию свертывающей системы крови, ускоряя образование тромбина, т.е. создавая субстрат для развития ДВС крови (табл. 4.11). Активизируя полученные результаты исследования у больных ВЗПМ можно предположить, что

выраженные изменения тромбоцитарного гемостаза обусловлены нарушением фосфолипидного состава клеточных мембран.

Результаты исследования коагуляционного звена системы на фоне терапии свидетельствуют, что проводимая комплексная терапия (Папаин) приводит к удлинению во времени показателей АВР, АЧТВ, снижения концентрации фибриногена ( $P < 0,05$ ). На 12 сутки исследования отмечаются повышение фибринолитической активности в среднем в 1,45 раза. Активность фактора XIII повышается до  $98,3 \pm 4,1\%$ . Антикоагуляционный показатель (антитромбин III) повышается и приближается контрольным величинам.

Таким образом, проводимая комплексная терапия с включением растительного фермента Папаин, привело к достоверному снижению гиперагрегации тромбоцитов, к сдвигу параметров коагуляции до нормы или умеренной гипокоагуляции, повышение активности антитромбина III, уменьшение степени тромбинемии (РКМФ), купирование сладж-феномена и улучшения микроциркуляции. В группе с традиционным лечением с использованием Лидазы эти изменения были не достаточно достоверными, а некоторые параметры так же оставались на своих исходных величинах, видимо, это связано с тем, что Папаин расщепляет белки, обладает антикоагулянтным действием (фибринолитическим), при этом фибринолитическое действие Папаина мягче, чем у пептидаз животного происхождения (Лидазы).



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие единого взгляда на патогенез, непредсказуемость клинического течения – основные причины того, что воспалительные заболевания придатков матки женщин было и остается чрезвычайно актуальной на сегодняшний день проблемой.

Наиболее критическим периодам в плане риска воспалительных заболеваний придатков матки явился возраст от 20 до 30 лет. Средний возраст больных составил  $29,8 \pm 1,1$  лет.

Почти 73,2% пациенток были служащие и домохозяйки. Это еще раз подчеркивает значимость изучаемой патологии не только в медицинском, но и в социальном аспекте. По нашим данным и как это отмечено другими авторами, процесс локализуется наиболее часто в придатках матки. Частота сальпингоофоритов составила 89,3% от общего числа.

Позитивным моментом настоящих исследований явилась также разработка этиологической инфраструктуры воспалительных заболеваний половых органов в стадии острого течения процесса. В 39,7% случаев возбудителем процесса явился стафилококк, при этом чаще всего эпидермальные и сапрофитные его штаммы. Второй по частоте высеянной в чистой культуре явилась кишечная палочка (21,4%). Немаловажная роль в качестве этиологического фактора воспаления отведена грибкам рода *Candida* (32,2%) и стрептококком (13,4%). Почти у каждой четвертой больной высеивались ассоциации 2-3 возбудителей. Однако необходимо отметить, что при воспалительных процессах придатков матки основным возбудителем явились стафилококки.

Данное положение имеет не только научное значение, но и существенную прикладную значимость, определяя более целенаправленную антибактериальную терапию и профилактику обострений изучаемой патологии. При этом представляется убедительным в процессе терапии и профилактики рецидивов воспалительных

заболеваний половых органов назначение препаратов с антистафилококковым эффектом.

Необходимо отметить, что почти в 1,8% случаев, несмотря на выраженность локальных и общих клинических проявлений воспалительного процесса, бактериологический анализ выделений из цервикального канала и влагалища не дал положительных результатов. По-видимому, этот факт можно объяснить самолечением больных антибиотиками до начала обследования, наличием хламидийной инфекции, для выявления которой нужны специальные серологические пробы. Многие авторы отмечают довольно высокую частоту (от 17 до 47%) инфицирования хламидиями половых органов женщин.

Заслуживает внимание тот факт, что лишь у 26% обследованных нами больных воспалительный процесс развился впервые, а в 74% отмечено обострение хронического процесса. При этом продолжительность хронического аднексита колебалась от 2 до 18 лет. Изучение анамнестических данных показало, что около 50 % пациенток имели частые обострения процесса (2-3 раза в год), 35% – 1 в год, а у 15% хронических больных рецидивы происходили 1 раз в 2-3 года. При обострениях каждая из них неоднократно получила стационаре противовоспалительное лечение. Это еще раз подтверждает изложенный выше тезис о том, что применяемая в настоящее время традиционная противовоспалительная терапия не достигает полного эффекта, в результате нее не происходит полного излечения больных.

В результате вышеизложенного применяемая в настоящее время антибактериальная терапия в ряде случаев характеризуется эффектом «рикошета», переводя острое течение воспалительного процесса в хроническое, рецидивирующее. Этот факт отмечают многие исследователи, занимающиеся проблемой воспалительных заболеваний.

Анализ сопутствующих экстрагенитальных заболеваний показал наличие у обследованных нами пациенток анемии (51,8%), хронических

воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта (17,9%), мочевыводящих путей (24,1%). Все эти заболевания, несомненно, приводят к ослаблению резистентности организма, а очаги воспаления в смежных с гениталиями органах являются источниками инфекции.

На фоне воспалительного процесса гениталий нарушаются специфические функции половых органов. Так, выявлены различные нарушения менструальной функции (гиперменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, альгодисменорея, гипоменструальный синдром) у 54,5% обследованных. По мнению многих авторов, выработка гормонов яичников может быть нарушена из-за непосредственного вовлечения их в воспалительный процесс, вследствие чего развивается неполноценность эстрогенной и гестагенной функций с нарушением овуляции. При этом исследователи отмечают эстрогенную недостаточность, отсутствие овуляции, реже - запоздалую овуляцию с недостаточностью желтого тела.

Почти у 46,4% обследованных нами больных в анамнезе отмечалось первичное или, чаще всего, вторичное бесплодие. Данный контингент больных, бесспорно, нуждается в поэтапном лечении, направленном на реабилитацию генеративной функции.

В основном у больных преобладал болевой синдром на фоне локальных изменений воспалительного характера, без выраженных общих инфекционно-токсических проявлений. Состояние таких больных расценивалось, чаще всего, как удовлетворительное. Этот феномен еще раз подтверждает данные литературы о возрастании в последующие годы частоты «стертых» форм воспалительного процесса придатков матки. Однако, даже при такой форме течения воспалительного процесса, как показали наши исследования, в организме больных происходят глубокие нарушения функционального состояния клеточных мембран, имеется, высокий уровень эндогенной интоксикации организма.

Эти наблюдения диктуют о необходимости полноценного комплексного лечения в условиях стационара больных с стёртыми

формами воспалительного процесса придатков матки, так как при отсутствии полноценного лечения именно эти формы и приобретают хроническое течение.

Современным эффективным методом диагностики воспалительного процесса, наряду с клиническими, является ультразвуковое исследование. Анализ результатов УЗИ 112 пациенток показал, что основными диагностическими признаками острого течения процесса в придатках является увеличения размеров органа на 1,5-2,5 см, рыхлость тканей, утолщение стенок матки, уменьшение эхогенной плотности яичников, наличие в них мелкокистозных включений, наличие жидкости в трубках или позадиматочном пространстве.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что ВЗПМ является наиболее частой гинекологической патологией, имеющей не только медицинское, но и социальное значения. Применяемые на сегодняшний день методы лечения не во всех случаях эффективны, о чем свидетельствует переход процесса во многих случаях в хронические, рецидивирующие формы. Все это диктует о необходимости углубленного изучения механизмов патогенеза ВЗПМ с целью подбора новых патогенетически обоснованных способов лечения.

Известно, что ВЗПМ в 80-82% случаев приводят к бесплодию. Это в определенной степени можно объяснить тем, что при ВЗПМ в патологический процесс вовлекается все звенья нейроэндокринной системы, иммунной системы, гемостаза, обмен веществ. Изменения в системе регуляции агрегатного состояния крови, на фоне синдрома внутрисосудистого свертывания входящего в патогенез тесным образом связано с нарушением процесса тромбообразования. Важную роль в процессе тромбообразования наряду с плазменными факторами крови играет изменения уровня отдельных фосфолипидов в тромбоцитах и липопротеидах крови. Естественно возникает вопрос, происходит ли изменения в фосфолипидном составе тромбоцитов у больных с

повышенном тромбообразовании, в частности при ВЗПМ исходя из этого нами изучено фосфолипидный состав мембран тромбоцитов и липопротеидов крови у женщин с ВЗПМ.

Результаты исследования липидного состава липопротеидов крови у женщин с ВЗПМ показали, что основные изменения при данной патологии происходят во фракциях липопротеидов низкой и высокой плотности. В липопротеидах низкой плотности обнаружено увеличение на 45% фракции. Отмечено также высокие значения относительного содержания холестерина в липопротеидах низкой плотности и снижение её во фракции липопротеидах высокой плотности, что соответствует данным литературы.

Нами установлено, что нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене система гемостаза проявляются уже в начальных стадиях воспалительного процесса, выражающиеся в снижении количества тромбоцитов, активации АДФ – индуцированной агрегации данных клеток. Последние приводит к достоверному повышению суммы активных форм тромбоцитов, которые запускает коагуляционный гемостаз. Наблюдаемая гиперкоагуляция развивается на фоне снижения противосвертывающей и фибринолитической активности крови. Обобщая полученные результаты, следует указать, что у больных ВЗПМ наблюдается признаки синдрома ДВС крови, протекающего одновременно с активацией ПОЛ и изменением липидного состава мембран тромбоцитов.

Получения данные согласуются с мнением ряда исследователей, считающих, что в основе развития многих заболеваний инфекционно-воспалительного характера лежат мембрано-дестабилизирующие и мембрано-деструктивные процессы [52, 63]. В зависимости от выраженности перечисленных нарушений, своевременности и эффективности корригирующих мероприятий, дистрофические изменения в клетках могут быть обратимыми или необратимыми: что приводит к репарации тканей, клеток или их гибели.

Таким образом, в процессе проведенных исследований раскрыт один из механизмов, формирующий острые воспалительные заболевания половых органов у женщин.

Наряду с разработкой новых аспектов патогенеза и патофизиологии воспалительных заболеваний придатков матки у женщин, существенное значение и приоритетность исследования, ставшие своей задачей поиск новых, патогенетически обоснованных методов терапии и профилактики анализируемых процессов. При этом должны предусматриваться такие аспекты как экономичность, доступность методов, а также отсутствие побочных явлений в случаях внедрения в практику. В этом плане в последние годы привлекают внимание использования ферментов растительного происхождения в терапии различных воспалительных заболеваний. На протяжении многих лет в медицинской практике использовался фермент животного происхождения Лидаза, это препарат производный гиалуронидазу выпускается за рубежом, этот препарат нельзя назначать традиционным способом в период острого воспаления. Фермент растительного происхождения Папаин, расщепляет белки до полипептидов и аминокислот, причем гидролизует любые пептидные связи. Папаин обладает большей способностью к расщеплению белков, по сравнению с большинством ферментов животного происхождения [172].

К настоящему времени, уже накоплен определенный опыт, получены данные о терапевтическом действии ферментного препарата Папаина в нейрохирургии, офтальмологии, невропатологии и т.д. Экспериментальными исследованиями выявлено, что протеолитические ферменты обладают также противовоспалительными, антикоагуляционными и гидратационными действиями, несмотря на преимущество растительного ферментного препарата Папаин, отсутствует обоснование показаний, доз и схем в терапии гинекологических заболеваний.. К тому же Папаин является отечественным препаратом, культивированным в Узбекистане.

Исходя из вышеизложенного, нами приведен сравнительный анализ эффективности традиционной терапии (Лидаза) и терапии с включением Папаина.

Результаты клинических исследований показали, что у основной группы больных с применением Папаина по сравнению, с традиционной терапией (Лидаза) локальные признаки воспаления купировались в значительно короткие сроки: соответственно  $7,8 \pm 0,24$  и  $14,6 \pm 0,9$  дней ( $P < 0,05$ ).

Использование ферментного препарата в 2,2 раза ускорило исчезновению основных клинических симптомов активности воспалительного процесса (болей внизу живота, нарушения сна, слабости, раздражительности).

Информативным показателем эффективности лечения явилось снижение лейкоцитоза в крови женщин основной группы на 32,6%, группы сравнения на 19,8% относительно стартовых величин до начала терапии, а также уменьшение содержания лейкоцитов в выделениях из цервикального канала соответственно на 82% и 36%.

Изучение динамики клинической картины заболевания после комплексной терапии показало на нормализацию температуры тела, нарушения вегетативной нервной системы, исчезновение головной боли, нормализация, исчезновение болезненности в области гениталий и инфильтрации у обследованных больных.

Тезис о приоритетном значении ферментотерапии подтверждается также значительным снижением после комплексной терапии (Папаин) исходной концентрации мочевины, приростом белка и гематокрита.

Комплексное лечение женщин с ВЗПМ сопровождалось достоверным снижением фракции липопротеидов низкой плотности на 12-14 сутки после терапии. Иная картина наблюдается относительно фракции липопротеидов высокой плотности, что свидетельствует о снижении коэффициента атерогенности крови. При этом во фракции липопротеидов

высокой плотности отмечено снижение концентрации лизофосфотидилхолина, сфингомиелина, фосфотидной кислоты и холестерина, тогда как показатели остальных изучаемых фосфолипидов достоверно повышались.

Кроме того, комплексное лечение сопровождается снижением концентрации холестерина во фракции липопротеидов низкой плотности до  $3,51 \pm 0,21$  против исходного  $4,14 \pm 0,11$  МКГ Р/100 г. белка. Если учесть, что патогенные формы липопротеидов низкой плотности (содержащие холестерин в большом количестве) активируют синтез макрофагами гепатоцитов (вторичных медиаторов воспаления – белков острой фазы), то становится вполне ясной, снижение данной фракции на фоне ферментотерапии сопровождается купированием процесса воспаления. Поэтому уровень холестерина в ЛПНП является одним из неспецифических тестов воспаления в нашем случае.

При этом отмечено достоверное повышение структурно полноценных форм тромбоцитов крови.

На фоне комплексной терапии повышается количество тромбоцитов, снижается сумма активных форм кровяных пластинок, приближается к контрольным величинам показатели адгезивных и агрегационных свойств клеток. Последнее является с одной из причин нормализации коагуляционных показателей, таких как АВР, АЧТВ, содержание фибриногена. На 12-14 сутки исследования отмечаются повышение фибринолитической активности крови и фактора XIII.

В целом, провидимое комплексное лечение с включением растительного ферментного препарата Папаина приводит к снижению гиперактивности тромбоцитов, нормализации параметров коагуляционного гемостаза, повышению концентрации естественного антикоагулянта – антитромбина III, уменьшению степени тромбинемии (РКМФ), купированию сладж-феномена и улучшению микроциркуляции.



Таким образом, на основе полученных результатов исследования можно констатировать следующее, что введение в арсенал терапии растительного препарата Папаин повышает в 1,5-2 раза эффективность проводимой терапии у женщин с воспалительными заболеваниями придатков матки.

## ВЫВОДЫ

1. Воспалительные заболевания придатков матки сопровождаются значительными нарушениями тромбоцитарного, про- и антикоагулянтного звеньев гемостаза которые не корригируются полностью традиционным лечением, что, по-видимому, является одной из причин затяжного рецидивирующего течения воспалительных процессов.

2. Одним из механизмов патогенеза воспалительного заболевания придатков матки являются нарушения структурно-функциональной организации тромбоцитов и эндотелиального слоя стенок сосудов, о чем свидетельствует дисбаланс липидного состава мембран и снижение функциональной активности тромбоцитов. Критерием тяжести мембранных нарушений является повышение уровня холестерина в ЛПНП.

3. Ферментотерапия с применением Папаина способствует более выраженной, нежели при применении Лидазы снижению коагуляционных свойств крови и улучшению микроциркуляции у больных с ВЗПМ.

4. Комплексное лечение воспалительного заболевания придатков матки с применением отечественного растительного фермента Папаина способствует сокращению сроков лечения, ускорению купирования признаков воспаления в 1,5-2 раза по сравнению с традиционной ферментотерапией с применением Лидазы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании женщин в стадии активного воспалительного процесса органов гениталий наряду с проведением общеклинических лабораторных тестов необходимо исследовать показатели коагулограммы.

2. В комплекс лечебных мероприятий воспалительных заболеваний придатков матки рекомендуется включать препарат растительного происхождения Папаин. Применение препарата рекомендуется вместе с началом антибактериальной и противовоспалительной терапии.

3. Папин используется в виде:

- Физиотерапевтические процедуры: электрофорез Папаина (80 ПЕ, разведенные в 5-10 мл дистиллированной воды) на область придатков, продолжительность сеанса 10-15 мин, на курс 10 сеансов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Аутоиммунный оофорит //Акуш. и гин. – 2002. - №2. – С. 7-9.
2. Анкирская А. С. Неспецифические вагиниты //Венерология. - 2005. - №3. – С. 57-60.
3. Байдур М. В., Екимова А. Н. Уреаплазменная инфекция //Кремлевская медицина. - 2000. - №3 - С. 15-18.
4. Баканов М. И., Санфирова В. Н., Пинелис В. Ч. Нарушение антиоксидантной, ферментной защиты и перекисного окисления липидов в лимфоцитах крыс с аплазией кроветворения //Мед. науч. и уч.-метод. журн. – 2002. - №10. – С. 18-22.
5. Башлыкова М. А., Шасюкова С. А., Каримова И. М. Совершенствование современных методов диагностики и лечения герпетической и ЦМВ инфекции //Вестн. дерматол. – 2001. - №5. – С. 12-14.
6. Бокарев И. Н. Проблема постоянного и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Как их понимать? //Тромбоз, гемостаз и реология. - 2000. - №2(2). – С. 74-77.
7. Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Влияние свертывания крови и фибринолиза на содержание субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов //Тромбоз, гемостаз и реология. - 2001. - №4. - С. 21-23.
8. Галевская Л. В., Немировский В. С. Ферменты и ферментные препараты. - СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001. - 84 с.
9. Даминов Т. О., Бекметов Б. Ш., Шукуров Б. В. Клиническая и биохимическая характеристика больных сальмонеллезом и другими острыми кишечными инфекциями получавших в комплексном лечении папаин //Педиатрия. -2000. -№2-3. –С. 72-73.

10. Евсеева А. А., Багинская Л. Н., Протопопова Л. О. Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки //Акуш. и гин. - 2003 - №2 - С. 32-36.
11. Каграманова Ж. А., Малиновская В. В., Выжлова Е. Н. Роль цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний матки и ее придатков //Мед. иммунол. - 2003. - Т.5, №3. - С. 4-36.
12. Калинина Н. М., Давыдова Н. И., Еллиниди В. Н. Показатели местного и гуморального иммунитета у женщин с нарушением репродуктивной функции //Мед. иммунол. - 2002. - Т.4, №2. - С. 276-277.
13. Кисина В. И., Канишева Е. Ю. Заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Часть 1. Этиология, патогенез //Вестн. дерматол. – 2002. - №3. – С. 25-30.
14. Клинические лекции по акушерству и гинекологии /Под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдовой, Л. Д. Белоцерковецкой. – М., 2001.
15. Липова Е. В. Альтернативные способы лечения бактериального вагиноза //Рос. журн. кож. и вен. бол. - 2005. - №2. – С.54-56.
16. Лычев В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. – М.: Медицина, 1993. – 160 с.
17. Ляпина Л. А, Кондрашевская М. В., Посторова В. Е. Противотромботические эффекты экстракта из корней пиона молочноцветкового //Тромбоз, гемостаз и реология. - 2000. - №2(2). – С.
18. Максименко А. В. Дуализм урокиназного активатора плазминогена: от ферментсубстратных к рецепторлигандным взаимодействиям //Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. - №3(7). - С. 9-15.
19. Муравьев А. В., Шинкаренко В. С., Баканова И. А. Реологические механизмы, обеспечивающие эффективность транспорта кислорода кровью //Тромбоз, гемостаз и реология. - 2000. - №4(4). – С. 39-32.
20. Никонов А. П., Асцатурова О. Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии //Инфекции и антимикробная терапия. - 2004. - №3. – С. 80-88.

21. Рансбергер К. Перспектива системной энзимотерапии //Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2003. - № 1-2. – С. 4-10.
22. Рахимов М. Р. Фармакологическое исследование папаина растения папайя, культивированного в Узбекистане //Журн. эксперим. и клин. фармакол. - 2000. - Т.63, №3 - С. 55-57.
23. Репина М. А., Конорринг Г. Ю. Системная энзимотерапия в гинекологии: Сб. - СПб.: Человек, 2002. - 112 с.
24. Ризопулу А. П., Гариб Ф. Ю., Арипова Т. У. Изучение спонтанной, митогениндуцированной продукции цитокинов иммунной системы и дифференцированных маркеров лимфоцитов моноклональными антителами //Журн. теоретич. и клин. мед. – 2002. - №1. - С. 31-37.
25. Саатов Т. С., Бортников В. Т. Влияние липосомных ферментов и липопротеидов плазмы крови доноров и больных ИБС //Изв. АН Руз. - 2000. - №10. - С. 58-61.
26. Сметник В. П., Марченко Л. А. Современная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин //Леч. врач. -2005. - №2. –С. 76-78.
27. Старостина Т. А., Назарян С. М., Демидова Е. М. Клинико-морфологические параллели при невынашивании беременности в анамнезе у женщин с микствирусной патологией эндометрия //Рос. вестн. акуш. и гин. – 2004. - №6. – С. 42-43.
28. Уварова Е. В., Султанова Ф. Ш. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии //Гинекология. – 2002. - №4. – С. 16-18.
29. Andrews W. W., Goldenberg R. L, Hauth J. C. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery //Amer. J. Obstet. Gynec. –2005. – Vol.193, №3 (Pt.1). – P. 739-745.

30. Auzan P. A., Zaitsev V. P., Aivazian T. A. Psychological characteristics and pain perception in patients with chronic salpingoophoritis //Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. – 2004. – №6. – P. 43-44.
31. Banikarim C., Chacko M. R. Pelvic inflammatory disease in adolescents //Adolesc Med Clin. – 2004. – Vol.15, №2. – P. 273-285.
32. Banikarim C., Chacko M. R. Pelvic inflammatory disease in adolescents //Semin Pediatr Infect Dis. - 2005. – Vol.16, №3. – P. 175-180.
33. Bayer-Garner I. B., Nickell A., Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis //Arch. Pathol. Lab. Med. – 2004. – Vol.128, №9. – P. 177-181.
34. Beigi R. H., Wiesenfeld H. C. Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment //Obstet. Gynec. Clin. North Amer. – 2003. – Vol.30, №4. – P. 777-793.
35. Beuth J., Ost B., Pakdaman A. Impact of complementary oral enzyme application on the postoperative treatment results of breast cancer patients—results of an epidemiological multicentre retrospective cohort study //Cancer Chemother. Pharmacol. – 2000. – Vol.4, №7. - S. 45-54.
36. Bergqvist A., Bergquist C., Nordenskjold F. Endometriosis - an inflammatory disease in women. Pain and reduced fertility are serious symptoms //Lakartidningen. – 2000. – Vol.97, №8. – P. 815-818.
37. Bilyk N. M. Interleukins as highly informative markers of the activity of the inflammatory process of the adnexa uteri //Lik Sprava. –2001. - №3. – P. 159-161.
38. Chuang J., Chu C. C., Hwang J. L. Small cell carcinoma of the endometrium with concomitant pelvic inflammatory disease //Arch. Gynec. Obstet. – 2002. –Vol.266, №3. – P. 178-180.
39. Cohen C. R., Gravelle L., Symekher S. Etiology of persistent tubo-ovarian abscess in Nairobi, Kenya //Infect Dis. Obstet. Gynec. – 2003. – Vol.1, №1. – P. 45-51.

40. Copeland R. A. Enzymes: A practical introduction to Structure, Mechanism and data Analysis. - 2000. - P. 397.
41. Dick M. L. Chronic pelvic pain in women: assessment and management //Aust Fam Physician. – 2004. – Vol.33, №12. – P. 971-976.
42. Garcia-Ulloa A. C., Arrieta O. Tubal occlusion causing infertility due to an excessive inflammatory response in patients with predisposition for keloid formation //Med Hypotheses. – 2005. – Vol.65, №5. – P. 908-914.
43. Gasanova T. A. Parasitic diseases are a risk factor of inflammations of the small pelvis organ //Med Parazitol (Mosk). – 2002. - №1. – P. 3-8.
44. Haggerty C. L., Schulz R., Ness R. B. Evaluation and Clinical Health Study Investigators. Lower quality of life among women with chronic pelvic pain after pelvic inflammatory disease //Obstet Gynecol. – 2003. – Vol.102, №5, Pt.1. – P. 934-939.
45. Hon J. Clinical observation on abdominal cluster-needling for treatment of chronic annexitis //J. Tradit Chin Med. – 2001. – Vol.21, №3. – P. 203-204.
46. Iarustovskaia O. V., Myzenskskaia M. E., Kuznetsov O. F. A comparative assessment of different cryotherapy methods for patients with chronic nonspecific salpingoophoritis //Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. – 2000. - №4. –P. 28-31.
47. Kornacki J., Kozlik J., Dubiel M. Estimation of oxidative stress and its correlation with uterine arteries Doppler velocimetry in women with preeclampsia //Ginekol Pol. – 2004. – Vol.75, №9. – P. 681-691.
48. Namiq A. L., Fan F. Chronic endometritis: an added diagnostic value for Pap smear //Diagn. Cytopathol. – 2004. – Vol.31, №6. – P. 397-398.
49. Ness R. B., Soper D. E., Holley R. L. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial //Amer. J. Obstet. Gynec. – 2002. – Vol.186, №5. – P. 929-937.



50. Rickert V. I., Kozlowski K. J. Pelvic pain. A SAFE approach //Obstet. Gynec. Clin. North Amer. – 2000. – Vol.27, №1. – P. 181-193.

51. Toth M., Patton D.L., Campbell L. A. Detection of chlamydial antigenic material in ovarian, prostatic, ectopic pregnancy and semen samples of culture-negative subjects //Amer. J. Reprod. Immunol. – 2000. – Vol.43, №4. – P. 218-222.

52. Zhang Q., He J., He S. Clinical observation in 102 cases of chronic pelvic inflammation treated with qi jie granules //J Tradit Chin. Med. – 2004. – Vol.24, №1.