
СПАЕЧНЫЙ ПРОЦЕСС В МАЛОМ ТАЗУ – ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, О.Э. Барабанова,
М.Ф. Дорфман, С.К. Назаров, А.С. Айрапетян

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины
Факультет повышения квалификации медицинских работников
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, медицинский факультет, 117198 Россия, Москва

Целью настоящего исследования явилась разработка и апробация патогенетически обоснованной схемы профилактики и лечения спаечного процесса в малом тазу. В исследование было включено 60 пациенток с III–IV стадией распространения спаечного процесса в малом тазу – основная группа, которым проводилась профилактика и лечение с использованием разработанной патогенетической схемы (санация малого таза раствором метиленового синего 0,5%, послеоперационная терапия биофлавоноидами и энзимными препаратами). Группу контроля составили пациентки с III–IV стадией распространения спаечного процесса в малом тазу ($n = 40$), которым проводилась традиционная санация брюшной полости нормальным физиологическим раствором, терапия биофлавоноидами и энзимными препаратами не проводилась. Всем пациенткам через 3 месяца проводилась контрольная лапароскопия для сравнительной оценки полученных результатов. Согласно полученным данным, количество пациенток без спаечного процесса в малом тазу было выше в 3 раза в основной группе по сравнению с группой контроля и составило 15 и 5% ($p < 0,05$), соответственно. Плотность спаек, оцененная при проведении первой лапароскопии, достоверно не отличалась у пациенток обеих групп и составила $10,3 \pm 0,6$ и $9,4 \pm 0,8$ баллов в основной и контрольной группах больных, соответственно. При проведении контрольной лапароскопии плотность послеоперационных спаек составила $0,9 \pm 0,02$ у пациенток основной группы, и $3,1 \pm 0,1$ в группе контроля ($p < 0,05$). Разработанная схема лечения и профилактики является патогенетически обоснованной, эффективной и недорогостоящей и может использоваться в комплексном лечении и профилактике спаечного процесса в малом тазу.

Ключевые слова: спаечный процесс в малом тазу, профилактика, лечение, метиленовый синий, биофлавоноиды

Большое количество гипотез, касающихся механизмов формирования спаечного процесса в малом тазу и возможностей профилактики, лишь подтверждают отсутствие однозначного мнения и единого подхода к лечению. В последнее время появились исследования, посвященные изучению роли ангиогенеза в формировании спаечного процесса в малом тазу [0; 8]. Ключевыми моментами в формировании спаек признаются нарушение процессов фибринолиза, которому на первом этапе предшествует активация ангиогене-

за в подлежащем мезотелию брюшины слое клеток, как реакции на гипоксию, т.е. травму (хирургическое вмешательство, воспаление, эндометриоз). Формирование спаек начинается через 3–5 дней после повреждения, поскольку к этому времени при нормальном течении процесса заживления брюшина должна уже эпителизироваться. Блокирование ангиогенеза, по данным ряда исследований, достоверно уменьшает образование спаек, что подтверждается при экспериментальном введении моноклональных антител к эндотелиальным факторам роста [4; 10; 11]. Большую роль в данных процессах играет оксид азота (NO), посредством которого запускаются многие механизмы неоангиогенеза.

На необходимость применения антиангиогенной терапии как в гинекологии, так и в медицине в целом мы указывали в 2005 г., так как она является одной из самых перспективных и многообещающих [2]. Для роста и образования «плюс-ткани» необходимо адекватное кровоснабжение и избыточный ангиогенез по сравнению с нормальным [3; 7].

Значимыми являются данные литературы о положительном эффекте влияния метиленового синего в качестве средства для санации брюшной полости во время операции, используемого вместо традиционного физиологического раствора, на формирование спаек в послеоперационном периоде. В последнее время особое внимание как в зарубежной, так и в отечественной литературе уделяется также флавоноидам, особенно их антиоксидантным и антиангиогенным свойствам.

Целью настоящего исследования явилась разработка и апробация патогенетически обоснованной схемы профилактики и лечения спаечного процесса в малом тазу.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациенток с III–IV стадией распространения спаечного процесса в малом тазу различного происхождения (послеинфекционные, послеоперационные, связанные с эндометриозом) согласно классификации Американского общества фертильности – основная группа. Группу контроля составили пациентки с III–IV стадией распространения спаечного процесса в малом тазу ($n = 40$), которым проводилась традиционная санация брюшной полости нормальным физиологическим раствором, терапия биофлавоноидами и энзимными препаратами не проводилась. Всем пациенткам через 3 месяца проводилась контрольная лапароскопия для сравнительной оценки полученных результатов.

На основании анализа данных литературы, представленных выше, и собственных данных о роли ангиогенеза в патогенезе спаечного процесса в малом тазу была разработана следующая схема профилактики и лечения спаечного процесса в малом тазу:

Во время проведения лапароскопии пациенткам со спаечным процессом в малом тазу:

а) проводилось разделение спаек с использованием биполярных ножниц фирмы Karl Storz, особое внимание уделялось тщательному гемостазу перед рассечением;

б) в конце операции проводилась санация (обработка) органов малого таза 0,5%-м водным раствором метиленового синего и последующая аспирация введенного раствора. Условно данную манипуляцию можно назвать «смазыванием» брюшины малого таза. Органы малого таза при этом приобретали равномерную синюю окраску. Около 10 мл раствора оставляли в дугласовом пространстве. Объем вводимого вещества составил 100 мл. Приготовление раствора проводилось в аптеке, имеющей лицензию на приготовление стерильных растворов: 0,5 г порошка метиленового синего (Methylene blue) фармакопейной чистоты, разрешенного для использования на территории РФ, растворяются в 100 мл очищенной воды при комнатной температуре. Затем раствор разливается во флаконы 100,0 мл и подвергается стерилизации в автоклаве при температуре 121 °С в течение 8 мин. для емкости 100,0. Годность стерильного 0,5%-го водного раствора метиленового синего составляет 30 дней.

В раннем послеоперационном периоде со 2-го дня после проведения лапароскопии пациенткам назначалась следующая комбинация препаратов:

- кверцетин по 1 капс. 2 раза в день в течение месяца во время еды;
- вобэнзим по 5 табл. 3 раза в сутки внутрь, за 30 мин. до еды, не раскусывая, запивая стаканом воды (150 мл) в течение месяца.

Доказано отрицательное взаимодействие кверцетина с фторхинолонами, поскольку кверцетин связывается с бактериальной ДНК. Почему данный эффект приводит к ингибированию или снижению действия фторхинолонов до настоящего времени остается непонятным [0; 13].

Использование метиленового синего противопоказано у пациенток с аллергией или возможной аллергией на антисептики и дезинфицирующие средства

В послеоперационном периоде препаратами выбора для антибактериальной терапии не должны являться фторхинолоны.

Анализ результатов осуществлялся с использованием статистической компьютерной программы SPSS (версия 10.0.7) for Windows. Достоверность различий полученных результатов определялась с использованием парного либо непарного t-теста Стьюдента. Результаты исследования представлены как средние \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки значимости расхождения частот использовался критерий χ^2 . Различия между группами считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовалась шкала балльной системы для оценки послеоперационных спаек при контрольной лапароскопии и повторном чревосечении, предложенная О.А. Мынбаевым в 1997 г.

Результаты исследования. Согласно полученным данным, количество пациенток без спаечного процесса в малом тазу было выше в 3 раза в основной

группе по сравнению с группой контроля и составило 15 и 5% ($p < 0,05$) соответственно.

Плотность спаек, оцененная при проведении первой лапароскопии, достоверно не отличалась у пациенток обеих групп и составила $10,3 \pm 0,6$ и $9,4 \pm 0,8$ баллов в основной и контрольной группах больных, соответственно. При проведении контрольной лапароскопии плотность послеоперационных спаек составила $0,9 \pm 0,02$ у пациенток основной группы, и $3,1 \pm 0,1$ в группе контроля ($p < 0,05$).

У всех пациенток после введения раствора метиленового синего было отмечено окрашивание мочи в синий цвет, что не доставляло никакого дискомфорта обследованным. Аллергических реакций отмечено не было. Показатели прогестерона на 20–22-й день цикла, ФСГ и эстрадиола на 3–5-й день цикла находились в пределах референсных значений и не отличались от показателей, полученных в ходе предоперационного обследования.

Механизмы описанного эффекта метиленового синего до конца не известны. Было показано, что метиленовый синий является неспецифическим блокатором NO-синтазы, действуя на все ее изоформы [13]. Возможно, воздействие на формирование спаек осуществляется посредством ингибирования NO.

Положительное воздействие метиленового синего на формирование спаек не ограничивается лишь только влиянием на обмен NO. Так, например, он обладает антиоксидантными свойствами, ингибируя свободные радикалы кислорода, причем его эффективность значительно выше апробированных ранее препаратов с антиоксидантными свойствами для профилактики спаечного процесса (витамин E, супероксиддисмутаза, каталаза, аллопуринол) [16]. Метиленовый синий ингибирует метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах человека [15]. В этом качестве он является потенциальным ингибитором активации тромбоцитов, их адгезии и агрегации, параллельно с подавлением синтеза тромбоксана A₂ в тромбоцитах и эндотелиального простаглицина I₂, роль которых в патогенезе спаечного процесса уже доказана.

Анализ сообщений в иностранной литературе показал, что флавоноиды в концентрациях 0,625 и 100 ммоль/л обладают способностью угнетать хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов, при этом наиболее выражены данные свойства у кверцетина и рутина [16]. У данного вещества хорошо выражены также противовоспалительные, кардиопротекторные и противоопухолевые свойства. Кверцетин обладает противовоспалительной активностью, а также способностью угнетать активность матриксных металлопротеиназ. Протеолитические ферменты (матриксные металлопротеазы и активаторы плазминогена), выработка которых регулируется факторами роста, являются фундаментальными факторами всех стадий ангиогенеза, в том числе деградации периваскулярного матрикса и тканевой стромы, миграции и пролиферации эндотелиальных клеток сосудов [6; 9].

В литературе представлены сведения о том, что системная энзимотерапия положительно влияет на частоту формирования послеоперационных спаек, существенно снижая ее. Авторы связывают наличие данного эффекта со снижением содержания ангиогенных факторов роста, в частности, СЭФР А и ФРФ-2, что подтверждает роль этих маркеров в развитии спаечного процесса и данные об этом, представленные в настоящем исследовании. В эксперименте на крысах установлено, что использование Вобэнзима в течение 3–4 дней послеоперационного периода приводит к снижению формирования перитонеальных спаек. Подобный эффект наблюдался также при использовании Бромелайна [14].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что разработанная схема лечения и профилактики является патогенетически обоснованной, эффективной и недорогостоящей и может использоваться в комплексном лечении и профилактике спаечного процесса в малом тазу.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики // Проблемы репродукции. – 2009. – № 9. – С. 36–44.
- [2] Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Ильясова Н.А. Антиангиогенная терапия и спаечный процесс в малом тазу: перспективы профилактики и лечения (обзор литературы) // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 25–31.
- [3] Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Ильясова Н.А. Антиангиогенная терапия в гинекологии: настоящее и будущее // Проблемы репродукции. – 2005. – № 6. – С. 14–20.
- [4] Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Назаров С.К., Дорфман М.Ф. Тазовые перитонеальные спайки (эндоскопическая характеристика) // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2010. – № 6. – С. 166–173.
- [5] Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки. – М.: Медицина, 1998. – С. 40.
- [6] Кира Е.Ф., Пермяков А.С., Кира К.Е. Сравнительная характеристика эффективности хирургического лечения стресс-инконтиненции у женщин различными методами // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2010. – № 6. – С. 180–188.
- [7] Перинеология / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: РУДН, 2010. – С. 372.
- [8] Репродуктивное здоровье: Учеб. пособ. / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: РУДН, 2011.
- [9] Ханзадян М.Л., Петрова В.Д., Громыко Е.М., Демина О.А. Профилактика и лечение осложненных хирургического лечения опущения и выпадения внутренних половых органов // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2010. – № 6. – С. 296–304.
- [10] Шалаев О.Н., Салимова Л.Я., Плаксина Н.Д., Игнатенко Т.А., Сохова З.М. Влагалищная хирургия: естественный доступ, широкие возможности // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2010. – № 6. – С. 174–179.
- [11] Alpay Z., Ozgonenel M.S., savasan S. et al. Possible role of natural immune response against altered fibroblasts in the development of post-operative adhesions // Am. journal Reprod Immunol. – 2006. – № 55. – P. 420–427.

- [12] Hilliard J.J., Krause H.M., Bernstein J.I., Fernandez J.A., Nguyen V., Othemeng K.A., Barrett J.F. A comparison of active site binding of 4-quinolones and novel flavone gyrase inhibitors to DNA gyrase // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1995. – № 390. – P. 59–69.
- [13] Mayer B., Brunner F., Schmidt K. Inhibition of nitric oxide synthesis by methyleneblue // *Biochem Pharmacol.* – 1993. – № 45. – P. 367–374.
- [14] Minaev S.V., Obozin V.S., Barnash G.M., Obedin A.N. The influence of enzymes on adhesive processes in the abdominal cavity // *Eur J. Pediatr Surg.* – 2009. – № 19 (6). – P. 380–383.
- [15] Schafer A.I., Alexander R.W., Handin R.I. Inhibition of platelet function by organic nitrate vasodilators // *Blood.* – 1980. – № 55. – P. 649–654.
- [16] Suyenaga E.S., Konrath E.L., Dresch R.R. Appraisal of the Antichemotactic Activity of Flavonoids on Polymorphonuclear Neutrophils // *Planta Med.* – 2010, Nov. 5.

PELVIC ADHESIONS – PREVENTION AND TREATMENT

**E.D. Dubinskaya, A.S. Gasparov, O.E. Barabanova,
M.F. Dorfman, S.K. Nazarov, A.S. Ayrapetyan**

Department of obstetrics, gynecology and reproductive medicine
Peoples' Friendship University of Russia
Mikluho-Maklaya Str., 8, Medical Faculty, 117198 Russia, Moscow

The aim of the study was to evaluate the efficacy of pathogenic treatment and prevention scheme in patients with pelvic peritoneal adhesions. 60 patients with pelvic adhesions staged III–IV were recruited. In the main group (n = 60) methylene blue 0,5% was used as therapeutic solutions during laparoscopy with subsequent bioflavonoid and enzymes postoperative treatment. In the control group (40 patients with pelvic adhesions staged III–IV) saline solution was used traditionally. Second –look laparoscopy was performed in 3 months. The absence of adhesions and the density were evaluated. The results of the study proved that designed pathogenic scheme of pelvic adhesions prevention and treatment is effective and inexpensive. It can be used for pelvic adhesions treatment and prevention.

Key words: pelvic peritoneal adhesions, prevention, treatment, methylene blue, bioflavonoid.