

Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр

Цель исследования: изучение эффективности некоторых фторхинолонов II и III поколения (комбинированного препарата Орципол (ципрофлоксацин с орнидазолом) и препарата Левоксимед (левофлоксацин) компании World Medicine, Великобритания) при лечении урогенитальных микст-инфекций у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) для санации влагалища и восстановления репродуктивного здоровья.

Материалы и методы. Проведено обследование и комплексное лечение 50 пациенток репродуктивного возраста по поводу первого или повторного эпизода ВЗОМТ средней степени тяжести. Пациентки 1-й группы (n=25) при смешанных аэробных и анаэробных инфекциях, хламидиозе получали препарат Левоксимед в течение 7–14 дней. Больные 2-й группы (n=25) при смешанных аэробных и анаэробных инфекциях, бактериальном вагинозе или трихомониозе получали комбинированный препарат Орципол в течение 5–7 дней.

Результаты. Применение препарата Левоксимед и комбинированной антибактериальной терапии препаратом Орципол в комплексном лечении больных с ВЗОМТ оказалось успешным. Эффективность препаратов Левоксимед и Орципол в комплексном лечении ВЗОМТ в обследованных группах была сопоставимой и в большинстве случаев хорошей – 92% в 1-й группе и 88% во 2-й группе.

Заключение. Использование комбинированной антибактериальной терапии с включением препаратов, перекрывающих спектр аэробных и анаэробных возбудителей, протозойных сексуально-трансмиссивных инфекций, является важным фактором успешной терапии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. Высокая клиническая эффективность лечения при применении препаратов Левоксимед и Орципол у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) позволяет рекомендовать их для широкого применения в гинекологической практике.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, урогенитальные инфекции, Левоксимед, Орципол.

Инфекции верхних отделов женского репродуктивного тракта являются одними из наиболее часто диагностируемых инфекционных заболеваний у женщин детородного возраста. В настоящее время для обозначения данной патологии, как за рубежом, так и в Украине, широко используется термин «воспалительные заболевания органов малого таза» (ВЗОМТ). К ним относятся: эндометрит, сальпингит, оофорит, параметрит, тубоовариальный абсцесс и пельвиоперитонит как по отдельности, так и в сочетании. Также часто встречается термин «хронические ВЗОМТ», однако он не совсем корректен, так как по сути ВЗОМТ – это всегда острый процесс с более или менее выраженной клинической симптоматикой. То, что подразумевают под «хроническими» эндометритами, сальпингитами, оофоритами, как правило, является следствием перенесенного острого воспалительно-го процесса с последующим развитием тазовых перитоне-

альных спаек, непроходимости маточных труб и синдрома хронической тазовой боли [4, 6].

В последние годы наметилась отчетливая тенденция к росту частоты хронических урогенитальных инфекций за счет рецидивирующей формы заболеваний. Одним из ключевых звеньев патогенеза хронических инфекций являются вторичные иммунодефицитные состояния. Снижение резистентности организма в связи с изменениями в иммунной системе способствует развитию вялотекущих воспалительных и дистрофических процессов в репродуктивном тракте. Присутствие во влагалищном микроценозе условно-патогенных микроорганизмов, увеличение количества анаэробных бактерий повышают риск восходящего инфицирования эндометрия. Воспалительный процесс разворачивается в межклеточном веществе (матриксе) соединительной ткани. Некоторые белки, составляющие матрикс, обладают прямыми противомикробными свойствами. К ним относятся фибронектин и ламинин, которые благодаря высокой адгезивности опсонизируют патогенные микроорганизмы и ускоряют их клиренс [2]. Эпителиальные клетки на поверхности слизистых оболочек продуцируют дефензины. Синтез и/или освобождение этих «естественных антибиотиков» быстро индуцируется инфекцией или токсинами.

Дефензины в основном действуют, изменяя заряд на поверхности микробов, формируя поры в их мембранах и нарушая проницаемость, что вызывает утечку клеточного содержимого и гибель микробов. Они являются малыми катионными белками, богатыми аргинином с цистеиновыми дисульфидными мостиками, которые проявляют эффективность против грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов и некоторых вирусов. В дополнение к их бактерицидной активности дефензины выполняют многие функции во врожденном иммунитете. Например, дефензины, связываясь с рецептором хемокинов CCR6, являются хемотаксическими для незрелых дендритных клеток и Т-клеток памяти [2].

Клетки иммунной системы часто разобщены, находятся в крови или периферических тканях. Для быстрого интегрального ответа на антигенный стимул иммунная система использует коммуникационную сеть, обусловленную цитокинами и другими растворимыми медиаторами. Цитокины – малые, обычно гликозилированные белки, действующие локально или дистанционно, с органической сферой влияния или воздействием на системном уровне. Цитокиновая сеть в половых органах женщины управляется преимущественно стероидными гормонами яичников. Итак, посредством цитокинов половые гормоны влияют на активность местного иммунного ответа. Модуляция цитокиновой оси зависит от инфекции, генетического полиморфизма цитокиновых генов, стресса, питания и других факторов, которые вносят вклад в количественные различия в величине и профиле цитокинового ответа у разных индивидуумов [2].

К сожалению, большая часть инфекций органов малого таза (около 60%) протекает бессимптомно или субклинически, что не мотивирует пациенток обращаться за медицин-

Критерии диагностики ВЗОМТ (CDC, 2015)

Минимальные клинические критерии, выявляемые при бимануальном исследовании
• Болезненные тракции шейки матки
• Болезненность при пальпации матки
• Болезненность при пальпации придатков матки
Дополнительные критерии
• Температура тела >38,3°C
• Аномальные слизисто-гнойные выделения из канала шейки матки или из влагалища
• Большое количество лейкоцитов при микроскопии вагинальных выделений
• Увеличение СОЭ
• Повышение уровня С-реактивного протеина
• Обнаружение <i>N. gonorrhoeae</i> или <i>C. trachomatis</i> в канале шейки матки
Специфические критерии
• Гистологические признаки эндометрита при биопсии эндометрия
• Обнаружение с помощью трансвагинального УЗИ или магнитно-резонансной томографии гидросальпинкса в сочетании с наличием свободной жидкости в малом тазу или tuboовариальным абсцессом или без них; или данные доплерометрического исследования сосудов малого таза, предполагающие инфекцию (например гиперемия маточных труб)
• Лапароскопические данные, подтверждающие ВЗОМТ

ской помощью и затрудняет их выявление медицинскими специалистами [1, 6]. Для улучшения диагностики ВЗОМТ в разных руководствах используются группы объективных и субъективных симптомов, а также лабораторных и инструментальных исследований. Наиболее систематизированно диагностические критерии представлены в руководстве по лечению ВЗОМТ (2015), разработанном центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) [8].

В соответствии с рекомендациями CDC эмпирическое лечение ВЗОМТ необходимо начинать у сексуально активных женщин при наличии у них тазовой боли или билатеральной боли внизу живота в сочетании с одним и более минимальным критерием, если других причин, кроме ВЗОМТ, выявить не удастся. Для подтверждения и верификации диагноза ВЗОМТ используют дополнительные и специфические критерии (табл. 1).

К сожалению, иногда диагностические критерии ВЗОМТ невозможно выявить вследствие недоступности соответствующего метода исследования или использования неадекватных методов. Более того, при субклиническом течении заболевания многие дополнительные и специфические критерии не выявляют. Поэтому их отсутствие при дальнейшем обследовании не должно быть причиной преждевременного прекращения лечения, за исключением случаев, когда в ходе дальнейшего наблюдения подтверждается неинфекционная природа симптомов [6, 8]. Как показывают результаты многочисленных научных исследований [1, 6, 8], инфекции органов малого таза у женщин имеют полимикробную этиологию, и в течение последних 30–40 лет спектр возбудителей остается достаточно стабильным. Спектр возбудителей включает в себя, с незначительными расовыми и географическими вариациями, возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, возможно *Mycoplasma genitalium*), аэробную и анаэробную эндогенную флору влагалища (например, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococci spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* и аэробные стрептококки) [1, 4, 12].

Микробиологическое или молекулярно-биологическое исследование при диагностике ВЗОМТ проводят только с клиническим материалом из канала шейки матки для выявления увеличения количества лейкоцитов, гонококков, хламидий либо *M. genitalium* и подтверждения диагноза инфекции малого таза.

Помимо прямых экономических затрат при ВЗОМТ в виде временной нетрудоспособности, расходов на диагностику, лечение и реабилитацию, указанная патология приводит к серьезным негативным последствиям для репродуктивного здоровья. Так, следствием перенесенных ВЗОМТ являются около 30% всех случаев бесплодия, до 50% экстрагенитальных беременностей и большое количество проблем, связанных с синдромом хронической тазовой боли [1]. Пациентки могут переносить ВЗОМТ несколько раз в течение жизни. Причем с увеличением количества эпизодов растет частота развития трубного бесплодия (с 8% после первого эпизода до 19,5% после второго и 40% после третьего соответственно) и экстрагенитальной беременности (с 6% после первого эпизода до 12% после второго и 22% после третьего) [3, 4]. То же самое можно отметить и в отношении синдрома хронической тазовой боли, который развивается у 12% пациенток после однократно перенесенного ВЗОМТ и у 67% – после трех и более случаев ВЗОМТ в анамнезе [5].

В последние годы опубликованы данные о повышении риска развития опухолей яичников после ВЗОМТ [9, 11]. Относительный риск (ОР) рака яичников [9] после одного перенесенного эпизода составил 1,92 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–2,92) по сравнению с контролем, а после 5 эпизодов ВЗОМТ в анамнезе риск возрастает до 2,46 (95% ДИ 1,48–4,09). В другом исследовании [11] выявлена ассоциация ВЗОМТ с повышенным риском развития пограничных опухолей яичников: после одного эпизода ОР составил 1,32 (95% ДИ 1,10–1,58), а после 2 эпизодов риск возрастает до 2,14 (95% ДИ 1,08–4,24). Также обнаружен повышенный риск развития низкодифференцированных серьезных опухолей яичников – 1,48 (95% ДИ 0,92–2,38).

Лечение и реабилитация пациенток с осложнениями ВЗОМТ не бывают быстрыми и не всегда дают положительный результат, а для восстановления репродуктивной функции зачастую требуются вспомогательные репродуктивные технологии, стоимость которых во много раз превышает стоимость лечения первичного эпизода ВЗОМТ. Все это дает основание отнести инфекции органов малого таза к социально значимым заболеваниям, своевременная диагностика и эффективное лечение которых позволяют снизить негативное воздействие на репродуктивное здоровье и сократить расходы как государственной системы здравоохранения, так и личные затраты пациенток. В исследованиях было показа-

Критерии госпитализации при ВЗОМТ [8, 12, 13]

Рекомендации CDC, 2015	Европейские рекомендации, 2011, 2012
Невозможность исключения острой хирургической патологии (например острого аппендицита)	Диагностическая неопределенность
Тубоовариальный абсцесс	Неэффективность перорального лечения
Беременность	Тяжелая форма заболевания
Тяжелая форма заболевания, тошнота, рвота, высокая лихорадка	Тубоовариальный абсцесс
Неспособность пациентки соблюдать рекомендации или непереносимость перорального режима антибактериальной терапии	Непереносимость перорального лечения
Отсутствие эффекта от пероральной антибактериальной терапии	Беременность

Таблица 3

Активность *in vitro* фторхинолонов в отношении потенциальных возбудителей ВЗОМТ (В. Рафальский и соавт., 2011)

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мг/л	
	II поколение – ципрофлоксацин	III поколение – левофлоксацин
<i>E. coli</i>	0,016	0,06
<i>E. cloacae</i>	0,03	0,12
<i>E. aerogenes</i>	0,06	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	8	2
<i>Fusobacterium spp.</i>	8	4
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2	4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	1
<i>C. trachomatis</i>	2	0,5
<i>M. genitalium</i>	8	0,5-1
<i>M. hominis</i>	2	2
<i>N. gonorrhoeae, CIPs</i>	0,008	0,016
<i>N. gonorrhoeae, CIPr</i>	1	2

Примечание. МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация для 90% выделенных штаммов; CIPs – штаммы, чувствительные к ципрофлоксацину; CIPr – штаммы, устойчивые к ципрофлоксацину.

но, что чем раньше установлен диагноз ВЗОМТ и назначена антибактериальная терапия, тем реже развиваются осложнения [1, 3, 6]. Таким образом, в основе успешной лечебной тактики у женщин с ВЗОМТ лежат своевременная диагностика и ранняя адекватная антибактериальная терапия, а при необходимости – госпитализация в гинекологическое отделение (табл. 2).

При амбулаторном или стационарном лечении легких и среднетяжелых форм ВЗОМТ предпочтительна пероральная терапия. Причем к таким режимам относят и те, где используют не более чем однократное парентеральное введение препаратов в начале терапии [8, 10]. Лечение тяжелых форм ВЗОМТ всегда необходимо начинать с парентерального назначения антибиотиков, в дальнейшем через 24–48 ч после клинического улучшения возможен переход на пероральный прием [2, 7, 8]. Ступенчатая антибактериальная терапия позволяет не только экономить средства, но и остается более комфортной для пациенток. Если пероральная терапия продолжается тем же препаратом, что и для парентерального введения, можно в значительной степени быть уверенным в сохранении эффективности и хорошей переносимости в течение всего курса лечения, в то время как при смене антибактериального препарата нельзя гарантировать, что он будет также эффективен и/или хорошо переносим.

Одними из антибактериальных препаратов выбора при лечении ВЗОМТ являются фторхинолоны. Фторхинолоны относятся к классу хинолонов, который включает еще одну

группу препаратов, отличающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению – нефторированные хинолоны. Хинолоны классифицируют по времени введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами. Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani, хинолоны разделяют на четыре поколения: нефторированные хинолоны, моно-, ди- и трифторхинолоны. Исследования в области фармакокинетики позволили синтезировать молекулы новых препаратов путем устранения фтора в шестом положении, названные дезфторхинолонами [4].

Механизм действия фторхинолонов заключается в ингибировании ДНК-гиразы, приводящем к блокированию репликации ДНК и синтеза белка микроорганизма, что обеспечивает быстрое бактерицидное действие. Резистентность к фторхинолонам возникает очень редко, только вследствие хромосомных мутаций бактерий, не наблюдается резистентности, обусловленной плазмидами, энзиматической инактивацией этих препаратов бактериями. Перекрестные реакции фторхинолонов с другими классами антибактериальных средств нехарактерны. Фторхинолоны III и IV поколений, в отличие от препаратов II поколения, блокируют еще одну мишень в оболочке бактерий – топоизомеразу IV. Доказано, что ингибирование данного фермента происходит преимущественно у грамположительных бактерий, тогда как у грамотрицательных микроорганизмов блокируется преимущественно ДНК-гираза [4, 5, 13].

С учетом полиэтиологичности ВЗОМТ потенциально активной против большинства возбудителей данной патологии в настоящее время является комбинация фторхинолонов (табл. 3) и препаратов группы нитроимидазола. Производное 5-нитроимидазола – орнидазол является гораздо более эффективным и безопасным препаратом в лечении урогенитального трихомониаза, чем метронидазол [4]. Механизм действия орнидазола связан с нарушением структуры ДНК чувствительных микроорганизмов и простейших: анаэробных бактерий и *Trichomonas vaginalis*.

В связи с распространением антибиотикотерапии в научной литературе последних лет освещается новая концепция способности антибиотика оказывать сопутствующий ущерб (collateral damage). В последние годы активно обсуждается способность антибиотиков вызывать структурно-функциональные изменения биоценозов с формированием ассоциативных патологических симбиозов в различных биотопах организма. Заслуживает внимания то, что антибиотики вызывают значительные изменения физико-химических свойств слизи пищеварительного тракта [7].

Цель исследования: изучение эффективности некоторых фторхинолонов II и III поколения (комбинированного препарата Орципол (ципрофлоксацин с орнидазолом) и препарата Левоксимед (левофлоксацин) компании World Medicine, Великобритания) при лечении урогенитальных микст-инфекций у больных с ВЗОМТ для санации влагалища и восстановления репродуктивного здоровья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все участницы исследования (n=50) были обследованы и находились на стационарном лечении по поводу первого или повторного эпизода ВЗОМТ средней степени тяжести в отделении неотложной гинекологии Коммунального учреждения «Днепропетровское клиническое объединение скорой медицинской помощи», которое является клинической базой кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «ДМА».

Больные были распределены на две группы в соотношении 1:1 согласно выявленным урогенитальным инфекциям. Пациентки 1-й группы при смешанных аэробных и анаэробных инфекциях, хламидиозе получали препарат Левоксимед, который содержит левофлоксацин в форме левофлоксацина гемигидрата – 500 мг, по 1 таблетке 1 раз в день независимо от приема пищи в течение 7–14 дней. При назначении препарата учитывали рекомендации руководства CDC (2015), согласно которым в альтернативные схемы лечения включен левофлоксацин перорально по 500 мг 1 раз в день при хламидиозе в течение 7 дней, а при низком риске гонореи при ВЗОМТ – в той же дозе в течение 14 дней [8]. Больные 2-й группы при смешанных аэробных и анаэробных инфекциях, бактериальном вагинозе или трихомониазе получали комбинированный антимикробный и противопротозойный препарат – Орципол, в одной таблетке которого содержатся цiproфлоксацин в форме цiproфлоксацина гидрохлорида – 500 мг и орнидазол – 500 мг. Орципол назначали по 1 таблетке 2 раза в день до еды или через 2 ч после еды в течение 5–7 дней.

Всем пациенткам проведено стандартное обследование для больных с гинекологической патологией и на инфекции, передающиеся половым путем (рубрики «Г» и «И» Приказа МЗ Украины от 15.07.2011 г. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»). Обследование больных включало:

- а) общеклинические исследования (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи);
- б) исследование крови на ВИЧ, вирусный гепатит В и сифилис;
- в) гинекологическое обследование;

- г) бактериоскопическое исследование выделений из влагалища, канала шейки матки и мочеиспускательного канала;
- д) бактериологическое исследование выделений из канала шейки матки;

- е) диагностику инфекций, передающихся половым путем, с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Кроме того, проводили ультразвуковое сканирование органов малого таза трансвагинальным методом. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) оценивали размеры и структуру матки, яичников, маточных труб, наличие признаков спаечного процесса, патологических образований в области придатков матки, наличие и количество свободной жидкости в позадиамниотном пространстве.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки с ВЗОМТ находились в репродуктивном возрасте – от 18 до 45 лет, средний возраст составил $27,6 \pm 1,2$ года. Известно, что в настоящее время большинство ВЗОМТ сопровождается малосимптомным течением. Диагноз ВЗОМТ подтверждался данными клинического, лабораторного и ультразвукового исследований. При оценке клинических данных установлено, что основными клиническими признаками ВЗОМТ являлись билатеральная тазовая боль – у 50 (100%) пациенток, диспареуния – у 44 (88%), аномальные маточные кровотечения – у 7 (14%), патологические бели – у 47 (94%), повышенная утомляемость и недомогание – у 31 (62%) женщины.

Накануне госпитализации у большинства пациенток наблюдалось усугубление болевого синдрома: усиление интенсивности боли внизу живота с иррадиацией в пояснично-крестцовую область и наружные половые органы. У 19 (38%) больных при поступлении в стационар наблюдалась нормальная и у 31 (62%) – субфебрильная температура тела. Клинические анализы крови и общие анализы мочи у обследованных женщин имели незначительные отклонения от референтных значений (наличие лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига лейкоформулы и повышенной СОЭ), а в большинстве случаев – были в пределах нормы. Выраженность клинических проявлений воспалительного процесса придатков матки (главным образом болевого синдрома) и степень объективных изменений лабораторных данных часто не коррелировали. Это подтверждает мнение о том, что на начальных этапах развития большинство инфекций (в частности, хламидиоз, микоплазмоз, микст-инфекции), вызывающих ВЗОМТ, протекают бессимптомно или субманифестно [8, 10]. При отсутствии лечения у таких больных формируются хронические эндоцервициты, эндометриты, сальпингиты, оофориты, приводящие к бесплодию.

У 8 (16%) пациенток до начала лечения ВЗОМТ были извлечены негормональные внутриматочные контрацептивные средства, которые находились в полости матки более 4–5 лет. Необходимо отметить, что у 39 (78%) пациенток обеих групп были отмечены сопутствующие заболевания влагалища: вагинит – у 15 (30%), бактериальный вагиноз – у 19 (38%) и шейки матки, в том числе эрозия (эктопия цилиндрического эпителия), – у 11 (22%).

Сексуально-трансмиссивные инфекции (гонококки, хламидии, микоплазмы, рецидивирующий генитальный герпес), поражая половые органы, проникая через неповрежденные тканевые барьеры, подготавливают условия для внедрения эндогенной сапрофитной микрофлоры. У всех 50 больных методом микроскопии выделений из канала шейки матки и влагалища выявлено большое количество лейкоцитов – до 30–50 в поле зрения, что являлось критерием воспалительного процесса. Во 2-й группе (n=25) у 19 (76%) жен-

Таблица 4

Микроорганизмы и простейшие, выявленные у обследованных больных с ВЗОМТ, n (%)

Микроорганизмы	1-я группа, n=25	2-я группа, n=25
<i>Enterobacterium spp.</i>	12 (48)	8 (32)
<i>Streptococcus spp.</i>	5 (20)	3 (12)
<i>Staphylococcus spp.</i>	7 (28)	9 (36)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	21 (84)	-
<i>Mycoplasma genitalis, hominis</i>	14 (56)	13 (52)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-	19 (76)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	6 (24)

Таблица 5

Клиническая эффективность лечения ВЗОМТ на 14-е сутки от начала терапии, n (%)

Эффективность лечения	1-я группа (препарат Левоксимед), n=25	2-я группа (препарат Орципол), n=25
Хорошая	23 (92)	22 (88)
Частичная	2 (8)	3 (12)
Отсутствие эффекта	-	-

щин обнаружено наличие «ключевых» клеток и у 6 (24%) больных выявлены трихомонады. При обследовании больных выявлены ассоциации возбудителей в различных комбинациях: смешанные бактериальные, хламидии + бактерии, микоплазмы + бактерии, хламидии + микоплазмы + бактерии, трихомонады + бактерии. Данные бактериологического исследования пациенток и результаты выявления урогенитальных инфекций методом ПЦР представлены в табл. 4.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о полиэтиологичности ВЗОМТ в современных условиях [8, 10, 12]. При выявлении инфекций, передающихся половым путем, – трихомониазе и хламидиозе обязательно рекомендовали обследование и лечение полового партнера у врача уролога или дерматовенеролога, использование барьерных методов контрацепции.

Высокая частота бактериальной обсемененности половых органов женщин, страдающих ВЗОМТ, наличие сопутствующих воспалительных и дисбиотических процессов влагалища и канала шейки матки определяют необходимость использования при этой патологии комбинированных антибактериальных препаратов. Включение препарата Орципол в комплексное лечение ВЗОМТ обосновано современными представлениями о структуре возбудителей данной патологии, роли трихомониаза, неклостридиальной анаэробной флоры и высокой частоты бактериального вагиноза.

В процессе лечения ВЗОМТ необходим тщательный контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата или необходимости urgentного оперативного вмешательства. Это следует делать при отсутствии признаков клинического улучшения в течение 72 ч от начала лечения ВЗОМТ или ранее при ухудшении состояния больной, развитии нежелательных побочных реакций [9, 10, 13], однако ни у одной из наших пациенток в этом не было необходимости.

Информация о клиническом эффекте пробиотиков в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи при лечении ВЗОМТ широко освещена в литературе [7, 10], и по результатам этих мета-анализов отмечается выраженная польза от комплексного лечения, включающего назначение пробиотиков, поэтому мы также включали в лечение наших пациенток пероральные пробиотики на фоне антибактериальной терапии.

Проведенное лечение считали эффективным при:

- наличии клинического выздоровления (улучшение общего состояния, купирование болевого синдрома, значительное уменьшение или исчезновение патологических белей);

- отсутствии изменений в половых органах, характерных для воспалительного процесса придатков матки по данным бимануального исследования;

- нормализации лабораторных показателей (в общем анализе крови – уровня лейкоцитов и нормализации СОЭ) и положительной динамике по данным УЗИ органов малого таза.

По этим критериям эффективность лечения через 14 дней от начала терапии ВЗОМТ оценивали как хорошую – при отсутствии клинических симптомов или частичную – при сохранении 1–2 признаков заболевания. Отсутствие признаков клинического выздоровления или нормализации лабораторных показателей оценивали как отсутствие эффекта. Контрольные исследования для выявления элиминации возбудителей проводили методом бактериоскопического исследования выделений из мочеиспускательного канала, канала шейки матки и влагалища – нормализация количества лейкоцитов, исчезновение «ключевых» клеток. После выписки из стационара на амбулаторном этапе рекомендовали совместно с половым партнером провести контроль излеченности хламидиоза методом ПЦР урогенитального соскоба и микробиологический контроль излеченности трихомониаза в течение трех менструальных циклов.

Применение препарата Левоксимед и комбинированной антибактериальной и противопаразитарной терапии препаратом Орципол в комплексном лечении больных с ВЗОМТ оказалось успешным. У всех пациенток при выписке из стационара отсутствовали основные клинические симптомы заболевания: улучшилось общее состояние, нормализовалась температура тела, практически купировался болевой синдром, прекратились патологические выделения из половых путей. При бимануальном исследовании отмечалось уменьшение размеров и отсутствие болезненности придатков матки, в контрольных мазках из канала шейки матки и влагалища наблюдалась нормализация количества лейкоцитов. Положительная динамика заболевания была подтверждена при трансвагинальном УЗИ половых органов (табл. 5).

Таким образом, эффективность препаратов Левоксимед и Орципол в комплексном лечении ВЗОМТ в обследованных группах была сопоставимой и в большинстве случаев хорошей – 92% в 1-й группе и 88% во 2-й группе.

Побочных эффектов, требующих прекращения антибиотикотерапии, в данном исследовании не выявлено. Следует отметить положительные свойства Левоксимеда и Орципола: кроме хорошей антимикробной эффективности наблю-

дали хорошую переносимость препаратов, отсутствие побочных эффектов. Удобными являются таблетированные формы пероральных лекарственных средств для приема один или два раза в сутки, что обеспечивает высокую compliance как при стационарном, так и при амбулаторном лечении.

ВЫВОДЫ

Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) должно быть комплексным, включающим рациональную эмпирическую антибактериальную терапию, анальгетики, пробиотики, местное лечение для санации влагалища, а также хирургическое лечение тяжелых форм заболевания. Реабилитация после проведенного лечения воспалительных заболеваний половых органов заключается не только в проведении адекватной антибактериальной терапии в течение 10–14 дней, но и в подтверждении излеченности урогенитальных инфекций для профилактики осложне-

ний, в первую очередь бесплодия, и дальнейшей реализации репродуктивной функции при наличии соответствующих планов у пациентки.

Учитывая стоимость современных высокоинформативных и специфичных методов идентификации возбудителей урогенитальных инфекций, в частности метода полимеразной цепной реакции, необходимо проводить беседы с пациентками для возможности широкого внедрения этих методов в клиническую практику. Использование комбинированной антибактериальной терапии с включением препаратов, перекрывающих спектр аэробных и анаэробных возбудителей, протозойных сексуально-трансмиссивных инфекций, является важным фактором успешной терапии воспалительных заболеваний половых органов у женщин.

Высокая клиническая эффективность лечения при применении препаратов Левоксимед и Орципол у пациенток с ВЗОМТ позволяет рекомендовать их для широкого применения в гинекологической практике.

Сучасний погляд на проблему запальних захворювань органів малого таза у жінок З.М. Дубоссарська, Ю.О. Дубоссарська, Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова

Мета дослідження: вивчення ефективності деяких фторхінолонів II і III покоління (комбінованого препарату Орципол (ципрофлоксацин з орнідазолом) і препарату Левоксимед (левофлоксацин) компанії World Medicine, Велика Британія) при лікуванні урогенітальних мікст-інфекцій у хворих із запальними захворюваннями органів малого таза (ЗЗОМТ) для санації піхви і відновлення репродуктивного здоров'я.

Матеріали та методи. Проведено обстеження і комплексне лікування 50 пациенток репродуктивного віку з приводу першого або повторного епізоду ЗЗОМТ середнього ступеня тяжкості. Пацієнткам 1-ї групи (n=25) при змішаних аеробних і анаэробних інфекціях, хламідіозі призначали препарат Левоксимед протягом 7–14 днів. Хворі 2-ї групи (n=25) при змішаній аеробній і анаэробній інфекції, бактеріальному вагінозі або трихомоніазі отримували комбінований препарат Орципол протягом 5–7 днів.

Результати. Застосування препарату Левоксимед і комбінована антибактеріальна терапія препаратом Орципол у комплексному лікуванні хворих із ЗЗОМТ виявилось успішним. Ефективність препаратів Левоксимед і Орципол у комплексному лікуванні ЗЗОМТ в обстежених групах була зіставною і в більшості випадків хорошою – 92% у 1-ї групі і 88% у 2-ї групі.

Заключення. Використання комбінованої антибактеріальної терапії з включенням препаратів, що перекривають спектр аеробних і анаэробних збудників, протозойних сексуально-трансмиссивних інфекцій, є важливим фактором успішної терапії запальних захворювань статевих органів у жінок. Висока клінічна ефективність лікування при застосуванні препаратів Левоксимед і Орципол у пацієнток із ЗЗОМТ дозволяє рекомендувати їх для широкого застосування у гінекологічній практиці.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого таза, урогенітальні інфекції, Левоксимед, Орципол.

Modern view on the problem of pelvic inflammatory disease in women Z.M. Dubossarskaya, Yu.A. Dubossarskaya, L.P. Grek, T.B. Ushakova

The objective: to learn the efficacy of some fluoroquinolones II and III generation (combination drug Orcipol (ciprofloxacin with ornidazole) and Levoximed (levofloxacin) from World Medicine Pharmaceutical Company, UK) in the treatment of urogenital mixed infections in patients with pelvic inflammatory disease (PID) for vaginal sanitation and restoration of reproductive health.

Patients and methods. A clinical examination and complex treatment of 50 patients of reproductive age for the first or second episode of PID of moderate severity was held. Patients of the 1st group (n=25) with mixed aerobic and anaerobic infections, Chlamydia were prescribed Levoximed for 7–14 days. Patients of the 2nd group (n=25) with mixed aerobic and anaerobic infections, bacterial vaginosis or trichomoniasis received a combined drug – Orcipol for 5–7 days.

Results. The use of Levoximed and combined antibacterial therapy with Orcipol in the complex treatment of patients with PID was successful. The efficacy of Levoximed and Orcipol in the complex treatment of PID in the groups surveyed was comparable, and it was good in most cases – 92% in Group 1 and 88% in Group 2.

Conclusions. The use of combined antibacterial therapy with the inclusion of drugs that overlap the spectrum of aerobic and anaerobic pathogens, protozoal sexually transmitted infections, is an important factor in the successful treatment of inflammatory diseases of the genitals in women. High clinical effectiveness of treatment with the use of drugs Levoximed and Orcipol in patients with PID can recommend them for widespread use in gynecological practice.

Key words: pelvic inflammatory diseases, urogenital infections, Levoximed, Orcipol.

Сведения об авторах

Дубоссарская Зинаида Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (0562) 68-53-07. E-mail: obgyn.pg@dma.dp.ua

Дубоссарская Юлианна Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9

Грек Людмила Прокофьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9

Ушакова Татьяна Борисовна – КУ «Днепропетровское клиническое объединение скорой медицинской помощи» Днепропетровского областного совета, 49000, г. Днепр, ул. Антоновича, 65

ЕМПІРИЧНА ТЕРАПІЯ УСКЛАДНЕНИХ ІНФЕКЦІЙ



500
МГ

Біодоступність – 99%¹

Активний відносно більшості штамів
мікроорганізмів і атипичних збудників¹

Низький рівень резистентності²

Ефективність пероральної форми
прийому відповідає парентеральній³

Секнідазол – забезпечує 3-денну активність
після одноразового прийому.¹

Має тривалий період напіврозпаду, демонструє
ефективне лікування та зручний комплаєнс.²

Навіть низькі дози секнідазолу – 1 г одноразово,
ефективні при лікуванні бактеріальних вагінозів
спричинених *G. Vaginalis*.³

Секнідазол має виражену активність
щодо *Atopobium vaginae*, яка є маркером
бактеріального вагінозу.⁴

¹ Інструкція.

² Goff D.A., Dowdzicky M.J. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycolcycline antimicrobial // J. Med. Microbiol. 2007; 56 (9): 1189-1195.

³ Fish D.N., Chow A.W. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin // Clin Pharmacokinetic. – 1997. – Vol. 32. – P. 101-119.

¹ Інструкція.

² Бойко Г.Б. Бактеріальний вагіноз: сучасний погляд на проблему. // Український медичний часопис. – 2012. – №5 (91).

³ Núñez JT, Gómez G. Low-dose secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis. // Int J Gynaecol Obstet. – 2005 Mar; 88(3):281-5.

⁴ De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, Acar J, Vaneechoutte M. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. // Clin Microbiol Infect. – 2010 May; 16(5):470-2. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02852.x.

ЛЕВОКСИМЕД. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів; гострий синусит; інфекції нижніх дихальних шляхів: загострення хронічного бронхіту, позагоспітальні пневмонії; ускладнені інфекції нірок та сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів, простатит; інфекції шкіри та м'яких тканин. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів, епілепсія, хворі зі скаргами на побічні реакції з боку сухожилля після попереднього застосування хінолонів. **Побічні реакції.** З боку шкіри та загальні реакції підвищеної чутливості: У деяких випадках: свербіж та почервоніння шкіри. З боку травного тракту/обміну речовин. Часто: нудота, діарея. У деяких випадках: відсутність апетиту, блювання, біль у животі, розлади травлення. З боку нервової системи. У поодиноких випадках: головний біль, запаморочення, скутість, сонливість, розлади сну. З боку печінки. Часто: підвищені показники печінкових ензимів (наприклад АЛТ, АСТ). **Передозування.** Найважливіші передбачувані симптоми передозування стосуються центральної нервової системи (сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судинні напади); реакції з боку травної системи, такі як нудота та ерозія слизових оболонок. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Біофарма Ілч Сан ве Тіде», А.Ш., Туреччина. **Заявник.** «ЮРЛД МЕДИЦИН ПМТЕД», Велика Британія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ Міністерства охорони здоров'я України №136 від 29.12.2012 р. Реєстраційне посвідчення НДІА/12659/01/01.

СЕКНІДОКС. Показання. Трихомонадні уретрити та вагіни (спричинені *Trichomonas vaginalis*); бактеріальний вагіноз; амєбіаз кишечнику (спричинений *Entamoeba histolytica*); амєбіаз печінки (спричинений *Entamoeba histolytica*); лямбліоз (спричинений *Giardia lamblia*). **Протипоказання.** Порушення всмоктування та інших похідних імідазолу органічні захворювання ЦНС, вагітність і період годування груддю. **Побічні реакції.** Секнідокс легко переноситься, але можлива поява побічних ефектів з боку травної системи: порушення травлення, нудота, біль у ділянці шлунка, «металевий» присмак у роті, глотит, стоматит. Менш розповсюджені: з боку системи кровообігу: помірна оборотна лейкопенія. Алергічні реакції: кропив'янка. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «ЛАБОРАТОРІЯ БЕЙЛ-КРЕАТ», Франція. **Заявник.** «ЮРЛД МЕДИЦИН», Велика Британія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ Міністерства охорони здоров'я України 01.09.2016 р. №919. Реєстраційне посвідчення НДІА/11744/01/01.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антоненко И.В. Патогенетические аспекты лечения воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов на современном этапе / И.В. Антоненко // *Репродуктивная эндокринология*. – 2016. – № 4 (30). – С. 70–72.
2. Дубоссарская З.М. Механизмы иммунной защиты и воспалительные заболевания органов малого таза / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская / *Репродуктивная эндокринология*. Перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты. – Днепропетровск: Лира ЛТД, 2008. – С. 319–342.
3. Коган Б.Г. Роль комбинированных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии / Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева // *Здоровье женщины*. – 2014. – № 5 (91). – С. 86–90.
4. Майоров М.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: роль комбинированной терапии / М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова, О.Л. Черняк // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2017. – № 2 (107). – С. 58–64.
5. Радзинский В.Е. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей / Под. ред. В.Е. Радзинского, Р.С. Козлова, А.О. Духина. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 16 с.
6. Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: просто о сложном / С.В. Сехин // *Женское здоровье*. – 2012. – Т. 4, № 6. – С. 48–53.
7. Урсова Н.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах / Н.И. Урсова // *Трудный пациент*. – 2013. – Т. 11, № 2–3. – С. 22–28.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually 2015 STD Treatment Guidelines – Pelvic Inflammatory Disease (PID) <https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm>
9. Lin H.W., Tu Y.Y., Lin S.Y. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011; 12 (9): 900–4.
10. Sweet R.L., Gibbs R.S. Pelvic inflammatory disease. In: *Infectious diseases of female genital tract*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2009; p. 220-44.
11. Rasmussen C.B., Kjaer S.K., Albiери V. et al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(1): 8-20.
12. Ross J., Judlin P., Jensen J. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease, *Int J STD AIDS* 2014; 25(1): 1-7.
13. Ross J., McCarthy G. UK National Guideline for the management of Pelvic Inflammatory Disease 2011. British Association for Sexual Health and HIV, 2011. <https://www.bashh.org/documents/3572.pdf>

Статья поступила в редакцию 21.07.17