

УДК 618.146-006.6.-036.22/.4-056.7-001.28:577.21:612.014.4:615.9-0

А.М. КОШМЕРИНСЬКА

/Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; Житомирський обласний онкологічний диспансер/

## Сучасне медикаментозне лікування запальних захворювань статевих шляхів, спричинених мікст-інфекцією

### Резюме

В роботі наведено досвід використання комплексного антибактеріального, антипротозойного та антимікотичного препарату Гінекіт виробництва «Synmedic L» (Індія), до складу якого входять азитроміцин, секнідазол, флуконазол у 51 пацієнтки із запальними захворюваннями статевих шляхів, спричинених мікст-інфекцією. Виявлено його високу клінічну (79,8%) і бактеріологічну (65,4–93,3%) ефективність. Препарат добре переноситься і має незначні побічні ефекти (11,8%).

**Ключові слова:** Гінекіт, азитроміцин, секнідазол, флуконазол, запальні захворювання статевих шляхів, мікст-інфекція, лікування

Запальні захворювання жіночої статеві системи посідають перше місце (55–70%) у структурі гінекологічних захворювань і негативно впливають на репродуктивну функцію жінки, зумовлюючи синдром хронічного тазового болю (24%), безпліддя (40%), невиношування вагітності (45%), ектопічну вагітність (3%), що є основними медичними, соціальними та економічними проблемами у світі [4].

Відомо широкий спектр етіологічних чинників запальних захворювань статевих шляхів: віруси, бактерії, гриби, хламідії, уреоплазми, мікоплазми та інші. Останнім часом спостерігається тенденція до зростання кількості мікст-інфекцій, що становить 60% загальної інфекційної патології [1].

Середовище піхви є збалансованою системою, що потребує постійного збереження рівноваги. У стабільності піхвової екосистеми основну роль відіграє лактобактеріальний компонент, що складає 95–98% від загальної біомаси піхви та забезпечує так звану колонізаційну резистентність [6, с. 116]. Поняття колонізаційна резистентність включає сукупність механізмів, які забезпечують стабільність якісного та кількісного складу нормальної мікрофлори та попереджують заселення патогенних мікроорганізмів або активацію умовно-патогенної мікрофлори, що входить до складу нормального мікробіоценозу [3, с. 92]. Крім того, лактобактерії також мають високу адгезивну властивість – беруть участь у продукуванні перекису водню та підтримуванні низького рН, за рахунок взаємодії з перексидазою цервікального слизу, пригнічуючи ріст та перешкоджаючи розмноженню умовно-патогенної мікрофлори. Існує багато чинників, що впливають на лактобактеріальний компонент, призводячи до порушення екосистеми. Різні гормональні порушення, які виникають під час статевого дозрівання, вагітності, після пологів, абортів, у постменопаузальний період, впливають на зниження кількості лактобактерій. Порушення місцевого імунітету, тривалий та нерациональний прийом антибіотиків, цитостатиків, кортикостероїдів, противірусних та протигрибкових препаратів, променева терапія, часте спринцювання сприяють пригніченню функцій лактобактерій. Крім цього, вади розвитку жіночих статевих органів та анатомічні деформації після розривів при пологах, наявність стороннього тіла в піхві та матці (піхвові тампони чи діафрагми, внутрішньоматкові спіралі тощо) негативно впливають на якісний та кількісний склад екосистеми піхви.

Запальні захворювання статеві тракту, спричинені мікст-інфекцією, характеризуються тривалим перебігом, мають тяжкий клінічний перебіг, часто рецидивуючого характеру, та призводять до розвитку різних ускладнень з боку репродуктивної системи (запальних захворювань органів малого тазу, безпліддя).

Оскільки мікст-інфекція посідає основну позицію в розвитку запальних захворювань генітального тракту, то лікування цієї патології повинно бути комплексним та відповідати основним положенням антибактеріальної фармакотерапії: використовувати препарати, до яких мають найбільшу чутливість збудники; концентрація препарату в тканинах має бути достатньою для пригнічення росту інфекційного агенту; препарат має призначатись тривалим курсом, в середніх терапевтичних дозах, з дотриманням кратності прийому та не викликати тяжких побічних реакцій.

Таким вимогам відповідає комбінований антибактеріальний препарат для лікування мікст-інфекцій компанії «Synmedic» (Індія) – Гінекіт, до складу якого входять три діючі речовини для лікування і профілактики різних видів патогенних мікроорганізмів: азитроміцин – 1,0 г, секнідазол по 1,0 г (дві таблетки), флуконазол – 150 мг.

Азитроміцину дигідрат відноситься до групи макролідів. При пероральному прийомі швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракту, розподіляється по всіх органах і тканинах та транспортується в осередок запалення. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3 години після прийому препарату та тривалий час підтримується висока концентрація у плазмі. Здатність препарату переважно накопичуватися в ліпосомах відіграє важливу роль в елімінації внутрішньоклітинних мікроорганізмів. Після одноразового прийому 500 мг/добу концентрація його в осередку запалення та у тканинах органів-мішеней в 90 і більше разів перевищує мінімальну концентрацію, якій властиво пригнітити чутливі штами мікроорганізмів, і зберігається протягом 10 і більше днів після припинення прийому препарату. Азитроміцин має тривалий період напіввиведення – 34–68 годин, що забезпечує постантибіотичну дію. Спектр застосування препарату досить широкий.

Секнідазол відноситься до синтетичних похідних нітроїмідазолу, який має антибактеріальну та антипротозойну дію. Взаємодіючи з ДНК, препарат спричинює порушення її спіральної структури,

розрив зв'язків, пригнічує синтез нуклеїнових кислот та спричинює загибель клітин найпростіших. Після перорального прийому всмоктується близько 80% речовини. Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 4 години. Біотрансформація відбувається безпосередньо у печінці. Період напіввиведення складає близько 20 годин. Екскретується переважно із сечею. Переваги препарату перед іншими похідними нітроїмідазолу – одноразовий прийом, висока ефективність, короткий курс прийому.

Флуконазол – розчинний у воді антимікотичний засіб широкого спектру дії, 80% якого виводиться із сечею в незміненому вигляді. При цьому в сечі створюється концентрація препарату, достатня для лікування інфекцій, спричинених найпоширенішими збудниками кандидозу (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* тощо). Засіб має високу біодоступність (>90%) при пероральному прийомі і тривалий період напіввиведення (близько 30 годин).

Переваги препарату Гінекіт: зручна одноразова доза; ефективність проти майже всіх патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що спричиняють запальні захворювання генітального тракту. При його застосуванні вдається попередити вторинні ускладнення; є можливість лікування сексуального партнера; хороша переносимість лікування.

Дозування препарату: азитроміцин застосовується за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після їжі; секнідазол застосовується одночасно з прийомом їжі, для попередження шлунково-кишкових порушень; прийом флуконазолу не залежить від прийому їжі

Режим дозування: протягом доби прийняти одну таблетку азитроміцину (1 г), одну таблетку флуконазолу (150 мг), та одну таблетку секнідазолу (1 г). Через 12 годин вжити ще одну таблетку секнідазолу (1 г). Кількість комплексів-блістерів при курсовому лікуванні залежить від комбінації інфекційних агентів, клінічних проявів хвороби та її перебігу, та може становити від одного до 7 комплексів-блістерів на курс. У середньому використовується 4 комплекти на 1, 2, 7, 14-й день лікування.

**Метою дослідження** є вивчення ефективності препарату Гінекіт для лікування запальних захворювань статевого тракту, спричинених мікст-інфекціями.

## Матеріали та методи дослідження

На базі Житомирського обласного онкологічного диспансеру вивчалась клінічна ефективність комплексного препарату Гінекіт у 51 пацієнтки репродуктивного віку із запальними захворюваннями статевих шляхів. Вік хворих – 18–55 років, до 20 років – 2 пацієнтки (3,9%), 21–30 років – 18 (35,3%), 31–40 років – 18 (35,3%), вікова група 41–50 років включала 11 (21,6%) обстежуваних жінок, у віці старше 50 років у дослідження було включено 2 жінки (3,9%). За результатами комплексного обстеження патологічні зміни шийки матки були представлені екзо- та ендоцервіцитами у 21 (41,2%) пацієнтки, ектропіон шийки матки діагностовано у 19 (37,3%) жінок, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія легкого ступеня виявлена у 5 (9,8%) хворих, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія помірного ступеня – у 2 (3,9%) жінок та цервікальна інтраепітеліальна неоплазія важкого ступеня – у 4 (7,8%) жінок, включених у дослідження (рис. 1). Критеріями виключення із дослідження були період вагітності або лактації, системне застосування гормональних контрацептивних засобів або гормональної замісної терапії, а також антибактеріальних препаратів протягом останніх 2 місяців, наявність внутрішньо-маткового контрацептиву, тяжка соматична патологія та онкопатологія,

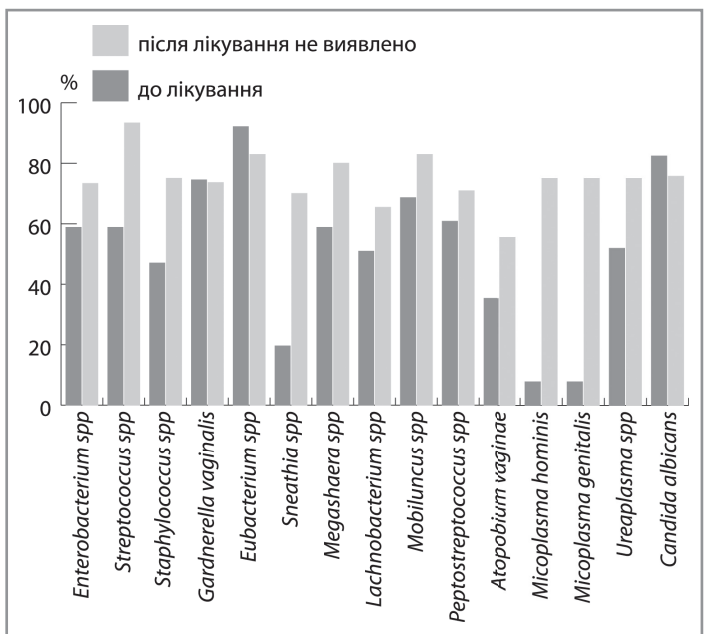
використання місцевих лікарських препаратів протягом 3-х тижнів.

Комплексне обстеження кожної пацієнтки складалося з гінекологічного огляду, забору матеріалу з екзо- та ендоцервіку для бактеріологічного та цитологічного дослідження, кольпоскопії (простой та розширеної) та, залежно від показань, біопсії з патологічного осередку шийки матки (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія різного ступеня тяжкості), полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (ПАР-РЧ). Дослідження біоценозу піхви проводилось з використанням реагентів «Фемофлор 16» в ампліфікаторі згідно з інструкцією виробника. У результаті обстеження пацієнток було діагностовано такі види збудників умовно-патогенної та патогенної мікрофлори: *Enterobacterium spp.* – у 30 (58,8%) хворих, *Streptococcus spp.* – у 30 (58,8%) хворих, *Staphylococcus spp.* – у 24 (47%) пацієнток (та у одній пацієнтки мало місце клінічно неістотне навантаження <102,5 колоній), *Gardnerella vaginalis* – у 38 (74,5%) пацієнток, *Eubacterium spp.* – у 47 (92,1%) обстежених, *Sneathia spp.* – в 10 (19,6%) випадках (у одній пацієнтки кількісне навантаження не мало клінічного значення <102,5 колоній), *Megasphaera spp.* – у 30 (58,8%) жінок,



**Рис. 1.** Розподіл патологічних станів шийки матки у групі досліджуваних пацієнток

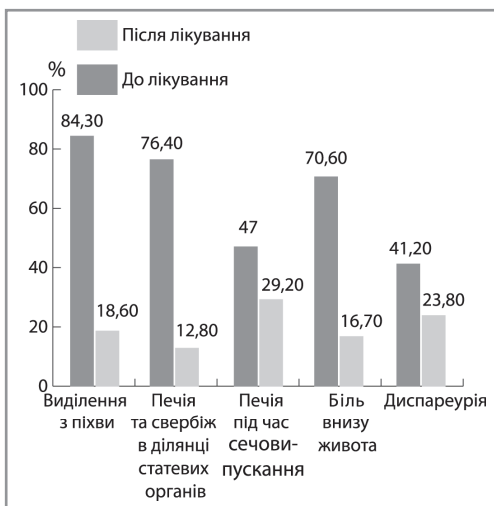
**Примітки:** CIN I – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія легкого ступеня, CIN II – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія помірного ступеня, CIN III – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія важкого ступеня.



**Рис. 2.** Мікробний спектральний склад мікробіоценозу піхви пацієнток (%) до та після лікування



**Рис. 3.** Розподіл пацієнток за кількістю виявлених персистуючих мікроорганізмів до лікування



**Рис. 4.** Динаміка основних скарг пацієнток до та після лікування



**Рис. 5.** Розподіл пацієнток за кількістю виявлених персистуючих мікроорганізмів після лікування (із них одержано клінічно неістотні результати (<math>10^{2,5}</math> колоній))

*Lachnobacterium spp.* – у 26 (50,9%) пацієнток, *Mobiluncus spp.* – в 35 (68,6%) випадках (в одному випадку виявлено кількісне навантаження, що не мало клінічного значення <math><10^{2,5}</math> колоній), *Peptostreptococcus* – у 31 (60,8%) обстеженої жінки (в одному випадку кількісне навантаження не мало клінічного значення), *Atopobium vaginae* – у 18 (35,3%) пацієнток (9 випадків не мали клінічного значення <math><10^{2,5}</math> колоній), *Mycoplasma hominis* – у 4 (7,8%) пацієнток (один випадок не мав клінічного значення), *Mycoplasma genitalis* – у 4 (7,8%) пацієнток, *Ureaplasma spp.* – у 28 (54,9%) хворих (у 3-х випадках кількісне навантаження не мало клінічного значення <math><10^{2,5}</math> колоній), *Candida albicans* – у 42 (82,4%) пацієнток із групи досліджуваних випадків (у 17 пацієнток кількісне значення не мало клінічних проявів <math><10^{2,5}</math> колоній) (рис. 2). За результатами обстеження один інфекційний агент (збудник) виявлено у трьох (5,8%) пацієнток, комбінація з трьох інфекційних агентів – у однієї (1,9%) пацієнтки, поєднання чотирьох інфекційних агентів – у шести (11,8%) обстежуваних, п'яти інфекційних агентів – у трьох (5,9%) хворих, шести – у чотирьох пацієнток (7,8%), семи – у восьми (15,7%) хворих, 8 типів мікроорганізмів виявлено у шести обстежуваних (11,8%), поєднання дев'яти інфекційних агентів виявлено у однієї пацієнтки (1,9%), одночасну персистенцію 10 типів мікроорганізмів діагностовано у 7 жінок (13,7%),

по 12 і 13 інфекційних агентів виявлено при обстеженні у двох пацієнток в кожній групі відповідно (3,9%), одночасна персистенція 14 і 15 типів мікроорганізмів діагностовано у однієї пацієнтки (1,9%) в кожній групі відповідно (рис. 3). При обстеженні збудника *Chlamidia trachomatis* не було виявлено у жодної з пацієнток.

Клінічні прояви патології шийки матки мали різноманітний характер: виділення із статевих шляхів у себе відмічали 43 пацієнтки (84,3%), на печію та свербіж зовнішніх статевих органів скаржились 39 жінок (76,4%), 24 пацієнтки (47%) відмічали печію під час та після сечовипускання, на періодичний біль ниючого характеру в нижніх відділах живота вказували 36 обстежених жінок (70,6%), а 14 жінок (27,5%) повідомили про відсутність вагітності протягом 1-го року регулярного статевого життя, на диспареунію скаржилась 21 пацієнтка (41,2%) (рис. 4). Під час аналізу супутньої екстрагенітальної патології пацієнток, які знаходились під спостереженням, був констатований високий інфекційний індекс. Серед екстрагенітальної патології переважали запальні захворювання дихальної та сечовивідної системи. Крім цього, при аналізі шкідливих факторів виявилось, що 24 пацієнтки курять (47%), 8 пацієнток (15,7%) вказували на умови праці зі зниженим температурним режимом, 11 (21,6%) вказували на незбалансоване та нерациональне харчування, у 39 (76,5%) було декілька статевих партнерів. Все це свідчить як про зниження резистентності макроорганізму в цілому, так і порушення місцевих захисних факторів вагінального мікробіоценозу.

При цитологічному дослідженні матеріалу із цервікального каналу та піхви запальний тип мазків діагностовано у 40 (78,4%) пацієнток, з різною кількістю в них лейкоцитів. Крім цього, на фоні запального типу мазка у чотирьох (7,8%) хворих була діагностована дисплазія легкого ступеня, дисплазія помірного ступеня – у двох (3,9%) пацієнток, дисплазія тяжкого ступеня – у п'яти (9,8%) пацієнток. При ультразвуковому дослідженні органів малого тазу було діагностовано ознаки запального процесу яєчників у 23 жінок, а наявність злуквого процесу відмічалися у 8 пацієнток.

Препарат Гінекіт призначався за схемою: одна таблетка азитроміцину (1 г), одна таблетка флуконазолу (150 мг), одна таблетка секнідазолу (1 г). Через 12 годин вживалась ще одна таблетка секнідазолу (1 г). Курс Гінекіту призначався на 1, 3, 5, 7 та 14-й день лікування.

З метою корекції імунного статусу та покращення проникнення антибіотика в зону запалення призначали оксидигідроакридинлацетат натрію, що є індуктором ендogenous інтерферону, гепатопротекторні засоби в стандартних дозах на курс лікування, а також місцеву протимікробну, антисептичну терапію комбінованими препаратами залежно від показань в стандартних дозах на курс лікування.

## Результати та їх обговорення

При комплексному курсовому лікуванні хворих з використанням препарату Гінекіт відмічена позитивна динаміка: больові відчуття зменшилися у 30 (83,3%) пацієнток, виділення із статевих шляхів припинилися у 35 (81,4%) хворих, свербіж та печія зникли

у 34 жінок (87,2%), печію під час сечовипускання перестали відмічати 17 пацієнток (70,8%), больові відчуття під час статевого акту зникли у 18 жінок (76,2%), даних щодо впливу на настання вагітності не отримано, оскільки огляд проводився через 2 тижні після закінчення лікування (рис. 4).

При дослідженні спектрального складу мікробіоценозу піхви та цервікального каналу після лікування виявлено значну ліквідацію патогенної мікрофлори та зниження клінічного навантаження умовно-патогенної мікрофлори, також відмічається зниження кількості одночасно персистуючих мікроорганізмів. У 22 (73,3%) жінок в контрольному мазку *Enterobacterium spp.* виявлено не було, *Streptococcus spp.* не виявлено у мазку 28 (93,3%) пацієнток, *Staphylococcus spp.* – 18 (75%) (при цьому мало місце клінічно неістотне навантаження у двох жінок,  $<10^{2,5}$  колоній), *Gardnerella vaginalis* виявлено у 28 (73,6%) жінок, *Eubacterium spp.* – у 39 (82,9%) обстежуваних, *Sneathia spp.* – у 7 (70%) пацієнток, *Megasphaera spp.* – у 24 (80%) жінок, *Lachnobacterium spp.* – у 17 (65,4%) пацієнток, при цьому клінічно неістотне навантаження відмічалось у 6 пацієнток,  $<10^{2,5}$  колоній, *Mobiluncus spp.* зафіксовано у 29 (82,9%) випадках (у чотирьох випадках виявлено кількісне навантаження, що не мало клінічного значення,  $<10^{2,5}$  колоній), *Peptostreptococcus* – у 22 (70,9%) (в п'яти випадках кількісне навантаження не мало клінічного значення,  $<10^{2,5}$  колоній), *Atopobium vaginae* – у 10 (55,5%) пацієнток (4 випадки не мали клінічно істотного результату,  $<10^{2,5}$  колоній), *Mycoplasma hominis* – у 3 (75%) пацієнток, *Mycoplasma genitalis* не визначалась у мазку 3 (75%) пацієнток, *Ureaplasma spp.* виявлена у 21 пацієнтки (75%) (у чотирьох випадках кількісне навантаження не мало клінічного значення,  $<10^{2,5}$  колоній), *Candida albicans* – у 36 (85,7%) пацієнток із групи досліджуваних випадків (у трьох пацієнток кількісні показники не мали клінічного значення,  $<10^{2,5}$  колоній) (див. рис. 2). Крім цього мало місце зниження кількості одночасної персистенції декількох різних штамів мікроорганізмів. У 7 пацієнток діагностовано один тип мікроорганізмів – 13,7%, поєднання одночасно двох типів мікроорганізмів виявлено у 22 жінок (43,1%), при цьому у 14 відмічалось клінічно неістотне навантаження,  $<10^{2,5}$  колоній, одночасну персистенцію трьох типів мікроорганізмів діагностовано у 10 обстежених, з яких у 6 кількісне навантаження не мало клінічного значення,  $<10^{2,5}$  колоній, поєднання чотирьох штамів мікроорганізмів виявлено у 8 пацієнток (15,7%) та клінічно неістотним було 5 випадків,  $<10^{2,5}$  колоній, поєднання 5 типів виявлено у чотирьох жінок (7,8%), та кількісне навантаження не мало клінічного значення у двох пацієнток,  $<10^{2,5}$  колоній (рис. 5).

При цитологічному дослідженні матеріалу із цервікального каналу та піхви після проведеного комплексного лікування запальних захворювань статевих шляхів у 48 пацієнток (94,1%) припинилась лейкоцитарна інфільтрація. Дисплазія епітелію легкого ступеня без лейкоцитарної інфільтрації при контрольному обстеженні виявлена у трьох (5,8%) пацієнток, дисплазія епітелію помірного ступеня без наявності лабораторних ознак запалення – у двох (3,9%) пацієнток, дисплазія епітелію тяжкого ступеня без лейкоцитарної інфільтрації – у чотирьох (7,8%) пацієнток.

Під час лікування у 6 (11,8%) хворих виникли побічні ефекти, що виявлялися у вигляді нудоти, головного болю та печії. Інтенсивність симптомів була незначною і не потребувала відміни препарату.

## Висновок

Препарат Гінекіт – ефективний препарат для лікування запальних захворювань статевих шляхів, викликаних микст-інфекцією.

Клінічна ефективність складає 79,8% (відповідно до різноманітних симптомів клінічних проявів), а бактеріологічна – 65,4–93,9% (залежно від збудника). Препарат характеризується хорошою переносимістю та має невелику кількість побічних ефектів (11,8%). Він зручний у використанні, що дозволяє застосовувати його в амбулаторних умовах та в умовах денного стаціонару. Гінекіт є комплексним препаратом, що містить необхідні сучасні ефективні компоненти в одній упаковці для превентивного лікування запальних захворювань статевих шляхів.

## Список використаної літератури

1. Гнатко О. П. Якість життя жінок із порушенням репродуктивної функції після перенесеної уrogenітальної інфекції / О. П. Гнатко, Н. Г. Скурятіна // Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2010. – С. 475–480.
2. Квартальний А. А. Комплексное лечение уреapлазмоза и микоплазмоза у женщин с наличием фоновых и предракловых заболеваний шейки матки / А. А. Квартальний, О. Ю. Вороненко, В. Н. Калужная // Здоровье женщины. – 2008. – № 3 (35). – С. 148–150.
3. Прилепская В. Н. Патология шейки матки: теория, практика / В. Н. Прилепская, М. Н. Костова // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. – 2006. – № 1 (3). С. 3–6.
4. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. проф. В. Н. Прилепской. / Пособие для врачей. – Москва, «МЭДпресс-информ», 2007. – С. 241–260.
5. Роговская С. И. Патология шейки матки. Генитальные инфекции (обзор тезисов) // 6-й конгресс Европейского научного общества по генитальным инфекциям и неоплазиям EUROGIN, / спец. журнал. – 2005. – С. 44–52.
6. Роль инфекций, передаваемых половым путём, в неопластической трансформации цервикального эпителия / Т. Е. Белокрыничкая, Ю. Н. Пономарева, Е. Н. Бунина и др.] // Мать и дитя: материалы 9 Всерос. науч. форума, 2–5 октября 2007 г. – М., 2007. – 332 с.
7. Суханова А. А. Патология шейки матки, что обусловлена инфекцией цервикального биотопа. Диагностика, специфичные факторы риска, принципы лечения / А. А. Суханова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2008. – Т. 144. – ч. 4. – С. 218–221.
8. Female genital-tract HIV load correlates inversely with Lactobacillus species but positively with bacterial vaginosis and Mycoplasma hominis / Sha B. E., Zariffard M. R., Wang Q. J. [et al.] // J Infect Dis. – 2005. – Vol. 191 (1). – P. 25–32.

## Резюме

### Современное медикаментозное лечение воспалительных заболеваний половых путей, вызванных микст-инфекцией

А.М. Кошмеринская

В статье описан опыт использования комплексного антибактериального, антипротозойного и антимикотического препарата Гінекіт производства «Synmedic L» (Индия), в состав которого входят азитромицин, секнидазол, флуконазол, у 51 пациентки с воспалительными заболеваниями половых путей, вызванными микст-инфекцией. Установлено высокую клиническую (79,8%) и бактериологическую (65,4–93,9%) эффективность Гінекіта. Препарат хорошо переносится и имеет незначительные побочные эффекты (11,8%).

**Ключевые слова:** Гінекіт, азитромицин, секнидазол, флуконазол, воспалительные заболевания половых путей, микст-инфекция, лечение

## Summary

### Modern Medical Therapy of Inflammatory Diseases of Genital Tract Caused by Mixed Infection

A.M. Koshmerynska

The article describes the experience of using a triple complex of antibacterial, antiprotozoal and antimycotic drug *Ginekitem* produced by «Synmedic L» (India) on 51 patients with inflammatory diseases of the genital tract caused by mixed infection. Efficacy of this drug shows high clinical (79,8%) and bacteriological (65,4–93,3%) action. The drug is well tolerated and has minor side effects (11,8%).

**Keywords:** *Ginekitem*, azitromycin, secnidazole, fluconazole, inflammatory diseases of genital tract, mixed infection, treatment