

УДК 618.2-54.1/3-23.7

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Проф. С. Р. ГАЛИЧ¹, канд. мед. наук А. В. ТУРЕНКО²,
канд. мед. наук Ю. А. МАНДРИК², канд. мед. наук С. В. ТИМОФЕЕВА³

¹ Одесский национальный медицинский университет,

² Одесская областная клиническая больница,

³ Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, Одесса

Представлены результаты комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, часть из которых имели хроническую патологию гепатобилиарной системы. Продемонстрирована эффективность медикаментозной терапии, в том числе препаратом зоксицеф. Учитывая фармакокинетику и фармакодинамику этого препарата, возможно его приоритетное использование у пациенток с заболеваниями гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, хроническая патология гепатобилиарной системы, зоксицеф (цефтизоксим).

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин репродуктивного возраста — одна из традиционно актуальных проблем гинекологической клиники. По данным литературы, в США ВЗОМТ ежегодно являются причиной 2,5 млн визитов к врачу, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. хирургических вмешательств [1–3]. Отмечено, что острый эпизод ВЗОМТ ежегодно регистрируется более чем у 1 млн американских женщин. В России считается, что у подростков новые случаи ВЗОМТ встречаются с частотой 2,5% в год [4]. Частота этой группы заболеваний по данным Министерства здравоохранения Украины составляет от 60 до 80%. В структуре гинекологических заболеваний населения нашей страны ВЗОМТ составляют 60–65% от общего количества женщин, которые обращаются в женскую консультацию [5]. Репродуктивный и трудоспособный возраст пациенток, страдающих ВЗОМТ, подчеркивает социальное значение проблемы, не умаляя важности ее медицинских аспектов.

С современных позиций этиологическими факторами развития ВЗОМТ чаще всего служат не отдельные патогенные бактерии, а сложные микробные сообщества, нередко состоящие из пред-

ставителей условно-патогенной и сапрофитной, аэробной и анаэробной микрофлоры [1, 6–8]. Согласно материалам работ последнего десятилетия, анаэробные микроорганизмы чаще всего встречаются в сочетаниях с грамположительными (энтерококки) и грамотрицательными (кишечная и синегнойная палочки) аэробами [4, 8]. В условиях эксперимента показано, что анаэробно-аэробные сообщества более устойчивы к фагоцитозу и внутриклеточному уничтожению, так как они продуцируют более полный набор важнейших ростовых факторов [2, 3, 8]. Поскольку такие смешанные микробные ассоциации обладают синергическим потенциалом, это повышает их патогенную роль в развитии воспалительных процессов [1, 3, 8].

Многочисленные научные данные и широкая клиническая практика свидетельствуют о важности рациональной антибактериальной терапии в комплексном лечении ВЗОМТ. Для этой цели в настоящее время предложен значительный арсенал антибиотиков широкого спектра действия. Оптимальным представляется лечение ВЗОМТ препаратами, обладающими бактерицидным действием на микрофлору конкретной пациентки. Однако отсутствие реальной возможности срочного

определения спектра возбудителей заболевания, а также чувствительности конкретной патогенной флоры к антибактериальным средствам при наличии выраженных жалоб больных ВЗОМТ требует назначения эмпирической антибактериальной терапии. Успех такого лечения нередко достигается только при комплексном применении хирургических методов санации очагов острого воспаления. Эффективная антибактериальная терапия позволяет отказаться от хирургического этапа лечения в случае легких форм заболевания или применить органосохраняющие операции при тяжелых формах, способствуя сохранению репродуктивной функции у молодых женщин [1–3]. Таким образом, для лечения ВЗОМТ необходима стратегия эмпирической антибактериальной терапии. Теоретические требования к «идеальному антибиотику» с точки зрения его эффективности и безопасности заключаются в обеспечении широкого спектра антибактериального действия, включающего потенциальных возбудителей заболевания, доказанную клиническую эффективность, кумуляцию в очаге воспаления, комплаенс, доступную цену. С другой стороны, общеизвестно, что лечение антибиотиками пациенток, имеющих патологию гепатобилиарной системы (ГБС), бывает достаточно проблематичным из-за разнообразных неблагоприятных эффектов. Это обуславливает необходимость особо тщательного и взвешенного подбора антибактериального средства для эмпирической терапии у таких пациенток, что иногда является непростой задачей и усугубляет имеющиеся проблемы, характерные собственно для ВЗОМТ.

В этой связи наше внимание привлек новый цефалоспориин III поколения зоксидеф (цефтизоксим), обладающий кардинальными отличиями от других представителей данной группы лекарственных средств. Согласно рекомендациям Кливлендской клиники (США) 2009–2010 гг., цефтизоксим угнетает синтез клеточной мембраны бактерий путем блокирования конечного этапа синтеза пептидогликана, что вызывает лизис бактерий под воздействием аутолизина и гидролаз. Особенностью этого препарата является его высокая устойчивость к широкому спектру β-лактамаз (пенициллиназ и цефалоспориноаз), в том числе *Richmond* типов I, II, III и IV из пяти существующих, которые вырабатываются как аэробными, так и анаэробными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами [9]. Поэтому при лечении смешанных инфекций нет необходимости в добавлении к цефтизоксиму ингибиторов β-лактамаз (сульбактама или клавулановой кислоты), поскольку препарат обладает высокой устойчивостью к четырем из пяти типов β-лактамаз широкого спектра, что существенно повышает бактерицидную эффективность. К важным фармакокинетическим особенностям цефтизоксима следует отнести отсутствие его метаболизма в печени и выведение почками в неизменном виде, что, в отличие от

традиционных цефалоспоринов данной группы, позволяет использовать его у пациенток с сопутствующей патологией печени. Другой важной фармакокинетической особенностью препарата является его способность проникать через гистогематические барьеры, достигая терапевтических уровней в различных тканях и органах, в том числе и малого таза.

Таким образом, комплексное лечение ВЗОМТ, в основе которого лежит рациональная эмпирическая антибактериальная терапия с применением антибактериального средства, не обладающего выраженным действием на печень, наряду со своевременным органосохраняющим хирургическим вмешательством у пациенток, имеющих заболевания гепатобилиарной системы, представляется важной задачей клинической практики.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность антибактериального препарата зоксидеф (цефтизоксим) в комплексном лечении ВЗОМТ у пациенток с патологией гепатобилиарной системы.

Проанализирована эффективность лечения 90 больных ВЗОМТ (часть из них имели хроническую патологию ГБС), находившихся в гинекологическом отделении Одесской областной клинической больницы, являющемся базой кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета.

Основная группа (ОГ), в которую вошли 30 пациенток, имеющих хроническую патологию ГБС, состояла из подгрупп: ОГ-1 (хронический сальпингоофорит в стадии обострения), $n = 18$; ОГ-2 (острый сальпингоофорит), $n = 6$; ОГ-3 (острый сальпингоофорит с пельвиоперитонитом и тубоовариальные воспалительные опухоли), $n = 6$.

Контрольная группа (КГ) — 60 пациенток без патологии ГБС состояла из подгрупп: КГ-1 (хронический сальпингоофорит в стадии обострения), $n = 36$; КГ-2 (острый сальпингоофорит), $n = 12$; КГ-3 (острый сальпингоофорит с пельвиоперитонитом и тубоовариальные воспалительные опухоли), $n = 12$.

Все пациентки ОГ и КГ находились в репродуктивном возрасте — от 18 до 45 лет (средний возраст $30,91 \pm 9,22$ года). Группы были рандомизированы по показателю возраста и анамнестическим данным. Клинические проявления ВЗОМТ заключались в наличии болевого синдрома различной степени интенсивности, локализуемого в нижних отделах живота: у 90 (100%) пациенток с иррадиацией в поясничную область, 83 (92,2%) — в паховую область, 38 (42,2%) — в нижние конечности. У 6 (6,67%) пациенток отмечалась клиника пельвиоперитонита — наблюдались симптомы раздражения брюшины. Женщин беспокоили также общая слабость (88 — 97,8%), сухость во рту (73 — 81,11%), гипертермия $37,5–38,5^\circ\text{C}$ (90–100%).

Больные ОГ получали в качестве антибактериального средства комплексной терапии зоксидеф (цефтизоксим) в суточной дозе 2 г внутривенно

капельно, длительностью от трех до пяти дней с переходом на внутримышечное введение в течение 7–10 дн. У пациенток ОГ-3 лечение усиливалось ципрофлоксацином или левофлоксацином (суточная доза — 1 г) до нормализации температуры тела с последующим их введением в указанных дозировках еще на протяжении двух суток.

Пациенткам КГ была назначена антибактериальная терапия другими цефалоспоридами III генерации. У больных КГ-3 лечение усиливалось ципрофлоксацином или левофлоксацином (суточная доза — 1 г).

Пациентки обеих групп получали в комплексном лечении инфузионную терапию (раствор Рингера, трисоль), профилактическую терапию кандидоза (флуконазол), нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак натрия, мелоксикам), пробиотики. После нормализации температуры и исчезновения лейкоцитоза им была назначена физиотерапия (магнитотерапия, ультразвук на область придатков матки).

С целью постановки диагноза и оценки эффективности лечения использовали клинические и лабораторные показатели, данные инструментальных методов исследования (УЗИ). Анализировали жалобы пациенток, данные специального гинекологического исследования (боль при экскурсиях шейки матки, увеличение придатков матки, их болезненность при пальпации). Оценивали общий анализ крови и мочи, биохимические показатели крови (печеночные пробы), микроскопическое и бактериологическое исследования выделений из влагалища с антибиотикограммой. Проводили УЗИ органов малого таза, печени, почек.

Патология ГБС у пациенток ОГ была представлена хроническим бескаменным холециститом (25 (83,33%) больных), хроническим холангитом (11 — 36,67%), хроническим гепатитом (21 — 70,0%).

Удельный вес нозологических форм ВЗОМТ у пролеченных пациенток обеих групп достоверно не различался ($p > 0,05$), что проиллюстрировано на рис. 1.

Пациенткам подгрупп ОГ-1, ОГ-2, КГ-1 и КГ-2 проведено комплексное медикаментозное лечение ВЗОМТ. Больным с клиническими проявлениями пельвиоперитонита (ОГ-3 и КГ-3) медикаментозное лечение было дополнено оперативным — лапароскопической санацией очага воспаления (сальпинготомия и сальпинголизис с эвакуацией гнойного содержимого).

Микроскопия влагалищных выделений до начала лечения свидетельствовала о наличии выраженного воспалительного процесса у пациенток обеих групп (количество лейкоцитов — до 40–60 или сплошь в поле зрения). При бактериоскопии влагалищного содержимого определялись исключительно микробные ассоциации, в которых присутствовали стрептококки (80 — 88,89%), стафилококки (70 — 77,78%), кишечная палочка (70 — 77,78%), энтеробактер (65 — 72,22%), *Candida albicans* (56 — 62,22%).

Заключение об эффективности проведенного комплексного лечения мы делали при условии констатации регрессии клинических проявлений заболевания и нормализации лабораторных показателей. Так, уменьшение характерных жалоб на боли внизу живота у пациенток наблюдалось в среднем на третьи сутки от начала антибиотикотерапии: ОГ-1 и ОГ-2 — $3,0 \pm 1,0$ дн; КГ-1 и КГ-2 — $3,1 \pm 1,0$ дн ($p < 0,05$); прекращение болевых ощущений при экскурсии шейки матки и отсутствие болезненности при пальпации придатков матки отмечено на пятые сутки: $5,4 \pm 1,3$ и $5,6 \pm 1,2$ дн соответственно, ($p < 0,05$); нормализация температуры тела наступала на вторые сутки: $2,0 \pm 1,1$ и $2,2 \pm 0,8$ дн соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

В отличие от клинических проявлений, скорость регрессии которых в ОГ и КГ достоверно не различалась, нормализация лабораторных показателей у пациенток ОГ наступала достоверно раньше, чем у пациенток КГ. Так, нормоцитоз (уменьшение содержания лейкоцитов с 13×10^9 т/л до $7,78 \times 10^9$ т/л) у пациенток ОГ наблюдался к пятым

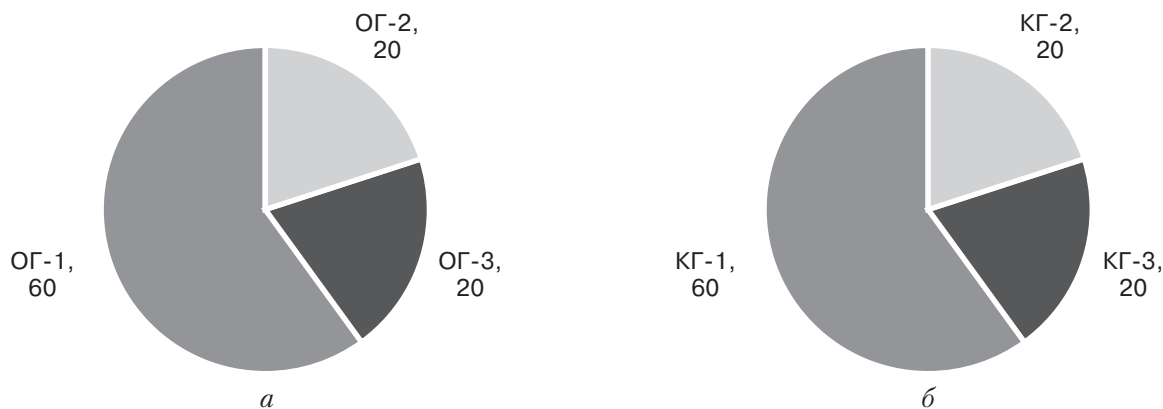


Рис. 1. Удельный вес нозологических форм воспалительных заболеваний малого таза (в %) пролеченных пациенток основной (а) и контрольной (б) групп

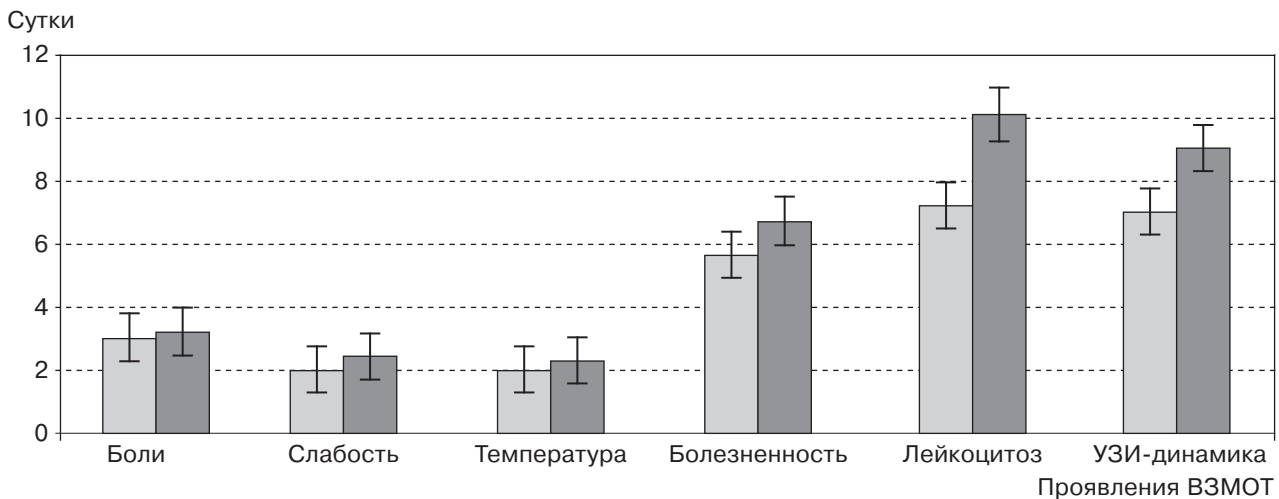


Рис. 2. Динамика клинических и лабораторных проявлений воспалительных заболеваний малого таза при лечении пациенток основной и контрольной групп: □ — ОГ; ■ — КГ

суткам ($5,0 \pm 0,01$ дн), исчезновение сдвига лейкоцитарной формулы влево — к **седьмым суткам** ($7,2 \pm 2,1$ дн), что достоверно отличалось от времени появления аналогичных эффектов в КГ (соответственно $7,1 \pm 0,2$ и $10,1 \pm 1,2$ дн, $p > 0,05$). Биохимическое исследование крови больных в обеих группах отклонений не выявило как до, так и после антибиотикотерапии.

Эффективность проведенного лечения подтверждалась также данными УЗИ органов малого таза. При наличии по данным УЗИ признаков воспалительных процессов придатков матки у пациенток обеих групп до лечения (увеличение размеров придатков, наличие спаечного процесса в области придатков), к **седьмым — девятым суткам** установлена нормализация размеров яичников и маточных труб ($p > 0,05$).

У **6 пациенток ОГ-3 и 6 больных КГ-3, имевших** клинические признаки сальпингоофорита с пельвиоперитонитом и **тубоовариальные** воспалительные опухоли, комплексная медикаментозная терапия была недостаточно эффективной, что послужило поводом к их оперативному лечению методом лапароскопии с **последующим продолжением** антибактериальной терапии. Нормализация клинических и лабораторных показателей у пациенток указанных подгрупп также была сопоставимой по времени и составила соответственно $7,1 \pm 0,2$ и $10,1 \pm 1,2$ дн ($p > 0,05$).

Во время лечения зоксицефом (цефтизоксимом) ни у **одной пациентки не наблюдалось** побочных эффектов, аллергических реакций, не было случаев отказа от антибиотика. Пациентки обеих групп отметили хорошую переносимость препа-

ратов. Катамнестическое наблюдение в течение 3-месячного периода не установило ни одного эпизода обострения патологии ГБС, в том числе и диспептических проявлений.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

Использование зоксицефа (цефтизоксима) в комплексном медикаментозном лечении пациенток с ВЗМОТ (**обострение хронического сальпингоофорита, острый сальпингоофорит**) представляется эффективным, так как на **третьи сутки** после начала антибиотикотерапии отмечается исчезновение жалоб пациенток, на **пятые — шестые сутки** — ликвидация болевого синдрома, на **вторые сутки** — нормализация температуры тела.

Нормализация количества лейкоцитов у пациенток, получавших зоксицеф (цефтизоксим) наступала к **пятым суткам**, исчезновение сдвига лейкоцитарной формулы влево — к **седьмым суткам**, что достоверно отличалось от времени появления аналогичных эффектов у пациенток КГ.

При наличии тубоовариальных воспалительных опухолей, **в том числе с симптомами пельвиоперитонита**, эффективность лечения достигается сочетанием комплексной медикаментозной терапии с применением зоксицефа (цефтизоксима) и лапароскопической хирургической санацией очага воспаления.

С учетом фармакокинетики и фармакодинамики зоксицефа (цефтизоксима) возможно его приоритетное использование у **пациенток, имеющих хроническую патологию ГБС**, так как это не приводило к **обострению имевшихся хронических заболеваний**.

Список литературы

1. Sweet R. L. Pelvic inflammatory disease. In: Infectious diseases of female genital tract / R. L. Sweet, R. S. Gibbs.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.— P. 220–244.
2. Абрамченко В. В. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии / В. В. Абрамченко, Д. Ф. Костючек, Э. Д. Хаджиева.— СПб.: СпецЛит, 2005.— 459 с.

3. Серов В. Н. Современные аспекты лечения генитальной инфекции у женщин / В. Н. Серов, Е. Г. Жаров.— М.: Рос. общество акушеров-гинекологов, 2009.— 36 с.
4. Дронова В. Л. Хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів (епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та прогнозування ускладнень): дис. на здобуття вченого звання д-ра мед. наук; спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України.— К., 2004.
5. Комплексный подход к реабилитации женщин, перенесших воспалительные заболевания гениталий / Н. А. Щербина, В. В. Лазуренко, Ю. В. Сорочалат [та ін.] // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Поліграф плюс, 2013.— 424 с.
6. Уткин Е. В. Клиника, диагностика и терапия воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии / Е. В. Уткин.— Кемерово: Кузбасс, 2010.— 168 с.
7. 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 Status Praesens, 2013.— 16 с.
8. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease / D. Taylor-Robinson [et al.] // Int. J. STD AIDS.— 2012.— Vol. 23, № 1.— P. 18–24.
9. Department of Neurological Surgery, School of Medicine, University of California, San Francisco / V. G. Pons, S. L. Denlinger, B. J. Guglielmo [et al.] // Neurosurgery.— 1993.— № 33 (3)— P. 416–422.

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

С. Р. ГАЛИЧ, О. В. ТУРЕНКО, Ю. А. МАНДРИК, С. В. ТИМОФЕЄВА

Подано результати комплексного лікування запальних захворювань органів малого тазу в жінок репродуктивного віку, частина з яких мали хронічну патологію гепатобіліарної системи. Продемонстровано ефективність медикаментозної терапії, у тому числі препаратом зоксидеф. Ураховуючи фармакокінетику й фармакодинаміку цього препарату, можливим є його пріоритетне використання у пацієнок із захворюваннями гепатобіліарної системи.

Ключові слова: запальні захворювання органів малого тазу, хронічна патологія гепатобіліарної системи, зоксидеф (цефтизоксим).

COMPLEX TREATMENT OF ACUTE PELVIC INFLAMMATORY DISEASE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH CHRONIC DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM

S. R. GALICH, A. V. TURENKO, Yu. A. MANDRYK, S. V. TIMOFEYEVA

The findings of a complex treatment of pelvic inflammatory disease in women of reproductive age, of them some had chronic hepatobiliary pathology, are presented. The efficacy of medication therapy including Zoxicef was demonstrated. Given the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug, its priority use is possible in patients with diseases of the hepatobiliary system.

Key words: pelvic inflammatory disease, chronic pathology of the hepatobiliary system, Zoxicef (ceftizoxime).

Поступила 11.03.2014