

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-11>

Оценка эффективности, безопасности и приверженности оптимизированному режиму антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза

И. Сарвилина¹, доктор медицинских наук,

Н. Касабова¹, Н. Рыбинская²,

О. Коваленко³, М. Минайлова³,

М. Паранук³, А. Топчий⁴,

Б. Бабаян⁵, Л. Туйск⁵,

Е. Бабурина⁶, кандидат медицинских наук

¹Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону

²Женская консультация Городской поликлиники №16, Ростов-на-Дону

³Клиника «Екатерининская», Краснодар

⁴Женская консультация №6 Городской поликлиники №17, Краснодар

⁵Городская поликлиника №3, Ставрополь

⁶Клиника «Медэксперт», Воронеж

E-mail: isarvilina@mail.ru

Оцениваются эффективность, безопасность и приверженность режиму антибактериальной терапии (АБТ) неосложненных воспалительных заболеваний органов малого таза, предполагающему назначение стандартной АБТ и пребиотика Закофальк.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, воспалительные заболевания органов малого таза, антибиотики, приверженность лечению, инулин, масляная кислота.

Для цитирования: Сарвилина И., Касабова Н., Рыбинская Н. и др. Оценка эффективности, безопасности и приверженности оптимизированному режиму антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Врач. – 2019; 30 (10): 53–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-11>

Воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) называют весь спектр воспалительных процессов верхнего отдела репродуктивного тракта у женщин, представленных как 1 нозологической формой (эндометрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их комбинациями. Заболеваемость ВЗОМТ в высокоразвитых странах – 10–20 случаев на 1000 женщин репродуктивного возраста в год [1]. В России пациентки со ВЗОМТ составляют 60–65% от общего числа женщин, обратившихся в женскую консультацию, и 30% от числа направляемых в стационар [2, 3]. ВЗОМТ негативно

влияют на качество жизни и репродуктивное здоровье женщин [4, 5]. При этом вопросы эффективной профилактики репродуктивных осложнений ВЗОМТ остаются открытыми [6].

ВЗОМТ чаще всего связаны с инфекцией, восходящей из эндоцервикса и приводящей к эндометриту, сальпингиту, оофориту, параметриту, тубоовариальному абсцессу и (или) перитониту.

Главные патогенные микроорганизмы, вызывающие ВЗОМТ, – *Chlamydia trachomatis* (30%), *Neisseria gonorrhoeae* (50%). Представители нормальной флоры полового тракта (анаэробы, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и т.д.) играют важную роль в поддержании воспаления [7–9]. Считают, что с развитием ВЗОМТ могут быть связаны цитомегаловирус, микроорганизмы класса *Mollicutes* (*Mycolasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *M. hominis*). В 15–20% случаев ВЗОМТ возбудитель идентифицировать не удается [10, 11].

Эмпирическая антимикробная терапия ВЗОМТ должна быть агрессивной и предусматривать применение антибактериальных препаратов (АБП) широкого спектра действия [12, 13], эффективных также в отношении *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, даже в условиях отрицательных результатов исследования материала из цервикального канала [14]. Основные принципы выбора схемы лечения ВЗОМТ являются общепринятыми. Препараты должны обеспечивать элиминацию всего спектра возможных возбудителей, одновременное использование меньшего количества лекарств с большим интервалом дозирования и хорошо переносимых (повышается приверженность терапии), должны создавать высокие концентрации в тканях репродуктивных органов; желателен выбор препаратов, имеющих как парентеральную, так и пероральную формы выпуска (для осуществления ступенчатой терапии); эффективность препаратов должна быть подтверждена в контролируемых исследованиях.

Важный фактор эффективности антимикробной терапии ВЗОМТ – приверженность пациентов приему препаратов в соответствии с предписанием врача. Исследование, проведенное в России, показало, что каждая 2-я пациентка не соблюдает режим приема АБП, предписанный врачом [15]. Низкая приверженность больных терапии несколькими АБП приводит к досрочному прекращению лечения сразу после купирования основных симптомов заболевания, что сопровождается неполным бактериологическим выздоровлением и способствует увеличению частоты рецидивов или формированию осложнений ВЗОМТ.

Низкая приверженность пациенток со ВЗОМТ антибактериальной терапии (АБТ) может быть связана с появлением нежелательных явлений, чаще – со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): частота антибиотикоассоциированной диареи (ААД) достигает 37% [16]. Исследования, в которых использовались

молекулярно-генетические методы, показали, что при приеме АБП в первую очередь уменьшается количество бактерий, образующих масляную кислоту [17, 18]. Дефицит масляной кислоты в толстой кишке на фоне приема АБП приводит к нарушению водно-электролитного и энергетического баланса в колоноцитах, что сопровождается нарушением бутиратстимулированной абсорбции воды и электролитов, снижением энергообеспечения колоноцитов и нарушенной пролиферацией кишечного эпителия. Клинически эти нарушения у 80–90% больных проявляются ААД, характеризующейся вздутием живота, избыточным газовыделением, абдоминальным дискомфортом, послаблением стула без патологических примесей в кале. ААД снижает приверженность пациентов лечению.

АБТ ВЗОМТ чревата высоким риском развития симптомов ААД, связанным с приемом амоксициллина/клавуланата (частота ААД – 10–25%) и обязательной комбинации 2 антибиотиков – амоксициллин/клавуланат + азитромицин или доксициклин, применяемых длительным курсом (14 дней).

Оптимизация АБТ ВЗОМТ препаратами, устраняющими дефицит масляной кислоты и предотвращающими развитие ААД, способствует повышению приверженности пациенток со ВЗОМТ АБТ, ее эффективности и безопасности. Один из таких препаратов – Закофальк NMX, содержащий масляную кислоту в виде ее соли бутирата кальция (250 мг) и пребиотик инулин (250 мг) на полимерной мультиматриксной структуре NMX, позволяющей активным веществам преодолевать в неизменном виде желудок и тонкую кишку и проявлять свое действие в толстой кишке, где происходит их постепенное высвобождение в течение 24 ч. Эффективность и безопасность Закофалька в условиях режимов антимикробной эрадикации *Helicobacter pylori*, терапии АБП в дерматологии подтверждены в зарубежных и российских исследованиях [18, 19].

Таким образом, для оптимального выбора антибактериальных режимов терапии ВЗОМТ с целью повышения ее эффективности и безопасности путем включения в схемы лечения бутиратсодержащих пребиотиков необходимо использовать существующие национальные и международные рекомендации, актуальные данные о резистентности возбудителей и результаты контролируемых клинических исследований.

Целью исследования была оценка эффективности, безопасности и приверженности оптимизированному режиму АБТ при неосложненных ВЗОМТ: назначение стандартной АБТ в сочетании с препаратом Закофальк (кальция бутират – 307 мг; соответствует 250 мг масляной кислоты) и инулином (250 мг).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование выполнено на базе медицинского центра «Новомедицина», женской консультации Городской поликлиники №16 (Ростов-на-Дону),

клиники «Екатерининская», женской консультации №6 Городской поликлиники №17 (Краснодар), Городской поликлиники №3 (Ставрополь), клиники «Медэксперт» (Воронеж).

Клиническое исследование являлось открытым проспективным контролируемым сравнительным, выполненным с включением пациенток с неосложненными ВЗОМТ (случайная выборка). Диагноз ВЗОМТ ставили на основании клинической симптоматики, скрининга на инфекции, передаваемые половым путем, бактериоскопического исследования выделений из влагалища и (или) цервикального канала, общеклинического анализа крови, УЗИ органов малого таза.

Критерии включения в исследование:

- женщины в возрасте старше 18 лет с неосложненным ВЗОМТ; отсутствие тазового или tubo-овариального абсцесса подтверждено с помощью УЗИ малого таза с применением трансабдоминального / трансвагинального датчика и (или) с помощью лапароскопии;
- диагноз ВЗОМТ, установленный на основании наличия таких симптомов, как чувство дискомфорта в области таза, болезненность в нижних отделах живота с/без симптомов раздражения брюшины, болезненность при смещении шейки и придатков в процессе бимануального исследования;
- как минимум 1 из следующих симптомов: повышенная температура тела ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$); СОЭ > 15 мм/ч; повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ); количество лейкоцитов $> 10,5 \cdot 10^9/\text{л}$; лапароскопические признаки ВЗОМТ; симптомы, позволяющие заподозрить наличие цервикальной инфекции, или симптомы нелеченого доказанного гонорейного или хламидийного цервицита, наблюдающиеся в течение предшествующих 14 дней;
- отрицательный результат исследования крови и мочи на беременность и согласие использовать барьерную контрацепцию в период исследования;
- письменное согласие на участие в исследовании на основании полной информации о нем;
- микробиологическое исследование цервикального / эндоцервикального секрета и полимеразная цепная реакция (ПЦР), выполненные в течение 48 ч до начала исследования.

Критерии невключения в исследование:

- беременность или лактация;
- терминальное состояние или период за 24 ч до хирургической операции или период после хирургической операции, наложение трубной лигатуры, или гистерэктомия, или иммунодефицит;
- клинически значимое сопутствующее заболевание сердца, или наличие в анамнезе указаний на удлинение интервала QT, или прием препарата по поводу сопутствующего заболевания, способного удлинять интервал QT;

- заболевания центральной нервной системы, предрасполагающие к судорогам;
- гиперчувствительность к исследуемым препаратам;
- нарушения функций печени, почек или обмена электролитов (особенно гипокалиемия);
- отягощенный семейный анамнез или дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы;
- стойкие симптомы ВЗОМТ (>30 дней), или предшествующая терапия с системным введением АБП в течение предшествующих 7 дней, или включение в другое исследование, или прием препаратов, используемых в исследовании в течение предшествующих 30 дней.

Когортная популяция пациенток с неосложненным ВЗОМТ (n=417) посредством простой рандомизации была разделена на 2 группы: 1-я группа (контрольная; n=218) – пациентки, получавшие амоксициллин/клавуланат в дозе 1,0 г 2 раза в сутки + доксициклин 0,1 г 2 раза в сутки, длительность терапии – 14 дней; 2-я группа (n=199) – пациентки, получавшие дополнительно к АБТ препарат Закофальк по 2 таблетки однократно утром с 1-го дня АБП в течение 14 дней. В качестве местной терапии пациентки с наличием вульвовагинита получали свечи Метромикон-Нео №14.

Оценивали динамику показателей эффективности, безопасности и приверженности терапии при включении в исследование и через 14 дней лечения на основе формы «Индивидуальная регистрационная карта пациентки». Производили оценку:

- симптомов по 4-балльной шкале оценки интенсивности признака: 1 – отсутствие признака, 4 – очень сильное его проявление (выделения, зуд, жжение, боль и дискомфорт во влагалище, боль в животе) и оценку данных термометрии;
- данных гинекологического осмотра (вид выделений – сливкообразные или слизисто-гнойные, вид слизистой – гиперемия, инфильтрация, наличие эрозий, трещин эндоцервикса, экзоцервикса, влагалища);

- сроков клинического улучшения течения ВЗОМТ;
- данных УЗИ малого таза трансабдоминальным / трансвагинальным датчиком (SonoAce R3, Samsung Medison, Южная Корея);
- лабораторных показателей – СОЭ, СРБ, результатов общеклинического анализа крови (гематологический анализатор Гемалайт 1280, анализатор СОЭ Вестерлайт 1230, биохимический анализатор Торус 1220, Dixon, Россия);
- данных бактериологического исследования материала, полученного из влагалища и цервикального канала;

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациенток с неосложненным ВЗОМТ при включении в исследование

Показатель	1-я группа (n=218)	2-я группа (n=199)
<i>Демографические характеристики</i>		
Возраст, годы; M±SD (min-max)	33,2±2,9 (29,0–37,0)	32,5±2,2 (29,0–37,0) ^{p=0,1125}
Масса тела, кг; M±SD (min-max)	69,6±3,9 (64,0–77,0)	69,8±4,2 (64,0–77,0) ^{p=0,6238}
Рост, см; M±SD (min-max)	166,9±3,3 (162,0–172,0)	167,0±3,3 (162,0–172,0) ^{p=0,9344}
<i>Клинические характеристики; n (%)</i>		
Наличие беременностей в анамнезе	138 (63,3)	129 (64,8) ^{φ* = 0,316}
Наличие родов в анамнезе	131 (60,1)	120 (60,3) ^{φ* эмп = 0,041}
Наличие абортов в анамнезе	48 (22,0)	42 (21,1) ^{φ* эмп = 0,214}
Использование средств контрацепции	191 (87,6)	182 (91,4) ^{φ* эмп = 1,162}
Регулярное подмывание влагалища	22 (10,1)	19 (9,5) ^{φ* эмп = 0,204}
Тест на наличие сифилиса: отрицательный положительный	218 (100) 0 (0)	199 (100) 0 (0)
Появление симптомов ВЗОМТ; срок до начала исследования:		
за ≤3 дня	33 (15,1)	29 (14,5) ^{φ* эмп = 0,143}
>3 дня	185 (84,9)	170 (85,5) ^{φ* эмп = 0,143}
за ≤7 дней	98 (44,9)	74 (37,2) ^{φ* эмп = 1,622}
>7 дней	120 (55,1)	125 (62,8) ^{φ* эмп = 1,622}
Число эпизодов ВЗОМТ в течение предыдущих 12 мес:		
0	152 (69,7)	129 (64,9) ^{φ* эмп = 1,071}
1	41 (18,8)	49 (24,6) ^{φ* эмп = 1,438}
>1	25 (11,5)	21 (10,5) ^{φ* эмп = 0,296}
Болезненность в области таза (общая сумма баллов); M±SD (min-max)	17,1±2,9 (12–21)	16,9±2,8 (12–21) ^{p=0,3605}
В том числе; M±SD (min-max): при абдоминальном исследовании при бимануальном исследовании	6,9±1,1 (5–9) 10,2±1,0 (8–11)	7,0±1,4 (5–9) ^{p=0,8585} 9,3±1,3 (7–11) ^{p=0,0635}
Л. ≥10,5·10 ⁹ /л	45 (20,6)	43 (21,6) ^{φ* эмп = 0,255}
Н. (·10 ⁹ /л, абсолютное количество); M±SD (min-max)	4,7±1,3 (3–7)	5,5±1,7 (3–8) ^{p=0,9344}
СРБ>0,5 мг/дл	65 (29,8)	62 (31,1) ^{φ* эмп = 0,306}
СОЭ>15 мм/ч	144 (66,0)	138 (69,3) ^{φ* эмп = 0,694}

Примечание. φ* – точный критерий Фишера.

- данных о возбудителях инфекции, обнаруженных в материале из цервикального канала методом ПЦР в режиме реального времени;
- данных о безопасности режимов терапии, полученных на 1-й и 2-й неделях лечения – клинически неблагоприятные побочные явления (НПЯ) – вздутие живота, урчание, диарея: жидкий стул до 3 раз в сутки, >3 раз в сутки;
- данных о приверженности АБТ, полученных с помощью опросника (шкала комплаентности Мориски–Грина; 1–2 балла – отсутствие приверженности лечению, 3 балла – недостаточная приверженность, 4–5 баллов – приверженность лечению) и подсчета непринятых таблеток.

Бактериологическое излечение определялось как отсутствие болезнетворного микроорганизма, подтвержденное с помощью микробиологического исследования: отсутствие развития суперинфекции и (или)

отрицательные данные ПЦР в ходе лечения или «предположительная эрадикация» (отсутствие повторного микробиологического исследования при наличии признаков клинического разрешения и отсутствии необходимости в инвазивных процедурах).

С применением статистической программы Statistica 10.0 рассчитан необходимый объем выборки. Описательный анализ клинического исследования включал в себя основные статистические показатели (M – выборочное среднее; SD – стандартное отклонение от выборочного среднего; медиана). При сравнении дискретных переменных использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Достоверность различий между независимыми группами оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали 0,05.

Таблица 2
Динамика интенсивности признаков клинического ответа в контрольной и исследуемой группах по 4-балльной шкале (M±SD)

Симптомы	1-я группа (n=218)		2-я группа (n=199)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Выделения	2,5±1,0 (1–4; Me=3)	1,0±0,2 (1–3; Me=1); U=15,0; p<0,0001	2,8±1,0; (1–4; Me=3)	1,0±0,2 (1–2; Me=1); U=15,6; p<0,0001; U=-0,82; p=0,415
Зуд	2,4±1,0 (1–4; Me=3)	1,1±0,2 (1–2; Me=1); U=14,5; p<0,0001	2,4±0,9 (1–4; Me=2)	1,0±0,1 (1–2; Me=1); U=15,4; p<0,0001; U=3,0; p=0,003
Жжение	2,4±1,1 (1–4; Me=2,5)	1,1±0,2 (1–2; Me=1); U=13,9; p<0,0001	2,5±1,1 (1–4; Me=2)	1,0±0,1 (1–2; Me=1); U=14,9; p<0,0001; U=2,7; p=0,007
Боль в животе	2,1±1,1 (1–4; Me=2)	1,1±0,3 (1–2; Me=1); U=11,7; p<0,0001	2,1±1,2 (1–4; Me=2)	1,0±0,1 (1–2; Me=1); U=11,3; p<0,0001; U=2,4; p=0,015
Боль и дискомфорт во влагалище	2,3±1,1 (1–4; Me=2)	1,0±0,1 (1–2; Me=1); U=13,2; p<0,0001	2,3±1,1 (1–4; Me=2)	1,0±0,1 (1–2; Me=1); U=13,4; p<0,0001; U=0,65; p=0,514
Инфильтрация	1,9±1,1 (1–4; Me=1)	1,0±0,1 (1–2; Me=1); U=10,64; p<0,0001	1,7±1,0 (1–4; Me=1)	1,0±0,2 (1–3; Me=1); U=8,7; p<0,0001; U=0,19; p=0,850
Гиперемия	2,4±1,2 (1–4; Me=3)	1,1±0,3 (1–2; Me=1); U=12,4; p<0,0001	2,4±1,2 (1–4; Me=2)	1,0±0,2 (1–2; Me=1); U=13,2; p<0,0001; U=2,7; p=0,006
Эндоцервицит	1,9±1,1 (1–4; Me=2)	1,0±0,2 (1–3; Me=1); U=11,2; p<0,0001	1,8±0,9 (1–4; Me=1)	1,0±0,2 (1–3; Me=1); U=9,7; p<0,0001; U=1,7; p=0,08
Экзоцервицит	2,2±1,1 (1–4; Me=2)	1,0±0,1 (1–2; Me=1); U=13,4; p<0,0001	2,2±1,1 (1–4; Me=2)	1,0±0,2 (1–3; Me=1); U=12,5; p<0,0001; U=-0,56; p=0,57
Эрозии	1,3±0,8 (1–4; Me=1)	1,0±0,1 (1–2; Me=1); U=4,75; p<0,0001	1,2±0,6 (1–4; Me=1)	1,0±0,2 (1–2; Me=1) U=2,5; p=0,011; U=-2,33; p=0,019
Трещины	1,0±0,3 (1–3; Me=1)	1,0±0,1 (1–2; Me=1); U=2,1; p=0,03	1,0±0,3 (1–4; Me=1)	1,0±0,0 (1–1; Me=1); U=2,46; p=0,014 U=0,9; p=0,353

Примечание. Me – медиана; U – критерий Манна–Уитни; в скобках – баллы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 417 пациенток репродуктивного возраста с неосложненными ВЗОМТ согласно клинико-anamnestической характеристике, представленной в табл. 1, и критериям включения / невключения в исследование. Демографические характеристики и исходные клинические параметры пациенток обеих групп были сопоставимы.

Частота клинического разрешения в ходе лечения с применением стандартного и оптимизированного режима с включением Закофалька оказалась существенно выше во 2-й группе: соответственно 87,6% (191/218) и 95,9% (191/199); $\chi^2=9,468$; $p=0,003$. Динамика интенсивности признаков клинического ответа в контрольной и основной группах представлена в табл. 2: отмечено более выраженное уменьшение интенсивности зуда, жжения и гиперемии слизистой влагалища, боли в животе и признаков эрозии во 2-й группе при отсутствии межгрупповых различий по остальным признакам клинического ответа.

Анализ сроков клинического ответа у пациенток со ВЗОМТ продемонстрировал значимое сокращение сроков активности инфильтрационного процесса в слизистой влагалища и репаративного процесса в области трещин у входа во влагалище в группе пациенток, получавших АБТ и Закофальк (табл. 3).

В ходе лечения частота бактериологического излечения в микробиологически валидных группах составила 77,5% (169/218) в группе пациенток со ВЗОМТ, получавших амоксициллин/клавуланат + доксициклин, и 90,4% (180/199) в группе пациенток со

ВЗОМТ, получавших дополнительно к АБП Закофальк ($\chi^2=28,0$; $p<0,001$). Самыми частыми из идентифицированных микроорганизмов были *U. urealiticum* (1-я группа: $n=61$; 2-я группа: $n=58$) и *G. vaginalis* (1-я группа: $n=47$; 2-я группа: $n=42$). В отношении этих микроорганизмов частота бактериологического излечения составила для *U. urealiticum* 72,1% (44/61) в 1-й группе и 94,8% (55/58) – во 2-й, для *G. vaginalis* – 57,4% (27/47) в 1-й группе и 100% (42/42) – во 2-й. Дополнительный прием Закофалька сопровождался значимым увеличением частоты бактериологического излечения в отношении *Streptococcus* spp., *Mobiluncus mulieris*, *E. coli*, *E. faecalis*, *Candida albicans* в сравнении с частотой излечения пациенток, получавших стандартную АБТ (табл. 4).

В группе пациенток со ВЗОМТ, получавшей АБТ и Закофальк, НПЯ (расстройства функции ЖКТ) наблюдались реже (у 4 – 2,0%) на 2-й неделе лечения, чем в группе пациенток со ВЗОМТ, получавшей стандартную АБТ (у 13 – 5,9%; $p=0,042$). Большинство НПЯ носили легкий или умеренный характер и разрешились или уменьшилась их выраженность к окончанию исследования. Одна пациентка со ВЗОМТ, преждевременно прекратившая лечение в связи с НПЯ на 1-й неделе, относилась к 1-й группе, получавшей амоксициллин/клавуланат + доксициклин (табл. 5).

Приверженность лечению по шкале Мориски–Грина была наибольшей в группе пациенток со ВЗОМТ, получавших дополнительно к АБП пребиотик Закофальк; значимо большее число непринятых таблеток АБП обнаружилось в 1-й группе (табл. 6).

Исследование показало, что прием пребиотика Закофальк в течение 14 дней терапии амоксицилли-

Таблица 3
Сроки клинического ответа у пациенток со ВЗОМТ контрольной и основной групп, дни (M±SD)

Симптомы	1-я группа (n=218)	2-я группа (n=199)
Выделения	5,1±3,8 (0–14; Me=5)	4,6±3,9 (1–30; Me=5); U=1,38; p=0,166
Зуд	4,6±3,8 (0–14; Me=3)	4,6±4,1 (0–30; Me=4); U=-0,399; p=0,69
Жжение	4,5±3,9 (0–14; Me=3)	4,3±4,1 (0–30; Me=4); U=-0,064; p=0,949
Боль в животе	4,0±4,2 (0–14; Me=2)	3,2±4,1 (0–30; Me=2); U=1,49; p=0,136
Боль и дискомфорт во влагалище	4,0±4,0 (0–14; Me=2)	3,9±3,9 (1–30; Me=3); U=-0,91; p=0,364
Инфильтрация	3,7±3,6 (0–14; Me=1)	3,1±3,9 (0–30; Me=1); U=2,2; p=0,03
Гиперемия	4,5±4,0 (0–14; Me=3)	4,0±3,8 (1–30; Me=4); U=0,7; p=0,48
Эндоцервицит	3,3±3,8 (0–14; Me=1)	3,6±5,1 (0–30; Me=1); U=0,134; p=0,893
Экзоцервицит	4,9±5,0 (0–14; Me=2)	5,8±11,1 (0–120; Me=4); U=-0,029; p=0,977
Эрозии	1,4±3,1 (0–14; Me=1)	1,1±2,6 (0–30; Me=1); U=-1,32; p=0,186
Трещины	1,0±2,5 (0–30; Me=1)	0,7±1,1 (0–12; Me=1); U=-2,35; p=0,019

Таблица 4
Бактериологический ответ на терапию в контрольной и основной группах пациенток со ВЗОМТ; n (%)

Микроорганизм, КОЕ	1-я группа (n=218)		2-я группа (n=199)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Bacteroides</i> spp. (10^3-10^4)	2 (0,92)	2 (0,92)	3 (1,5) ($\chi^2=0,306$; $p=0,581$)	0 (0) ($\chi^2=1,834$; $p=0,176$)
<i>Streptococcus</i> spp. (10^4-10^7)	28 (12,8)	13 (5,9)	12 (6,0) ($\chi^2=0,028$; $p=0,867$)	0 (0) ($\chi^2=27,3$; $p<0,001$)
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (10^2)	1 (0,46)	1 (0,45)	4 (2,0) ($\chi^2=2,113$; $p=0,147$)	0 (0) ($\chi^2=0,915$; $p=0,339$)
<i>C. trachomatis</i> (10^3-10^5)	23 (10,5)	3 (1,4)	20 (10,0) ($\chi^2=4,358$; $p=0,087$)	0 (0) ($\chi^2=3,023$; $p=0,083$)
<i>M. mulieris</i> (10^2-10^6)	27 (12,4)	11 (5,0)	15 (7,5) ($\chi^2=0,036$; $p=0,851$)	0 (0) ($\chi^2=10,31$; $p=0,002$)
<i>E. coli</i> (10^3-10^8)	41 (18,8)	21 (9,6)	36 (18,1) ($\chi^2=2,543$; $p=0,111$)	5 (2,5) ($\chi^2=9,022$; $p=0,003$)
<i>Atopobium vaginae</i> (10^3-10^7)	4 (1,8)	1 (0,45)	3 (1,5) ($\chi^2=0,068$; $p=0,795$)	0 (0) ($\chi^2=0,915$; $p=0,339$)
<i>E. faecalis</i> (10^3-10^8)	41 (18,8)	25 (11,5)	37 (18,6) ($\chi^2=0,001$; $p=0,975$)	6 (0,03) ($\chi^2=10,802$; $p=0,002$)
<i>U. urealiticum</i> (10^3-10^7)	61 (27,9)	17 (7,8)	58 (29,1) ($\chi^2=0,069$; $p=0,793$)	3 (0,015) ($\chi^2=9,146$; $p=0,003$)
<i>Mycoplasma</i> spp. (10^4-10^6)	39 (17,9)	6 (2,7)	43 (21,6) ($\chi^2=0,910$; $p=0,341$)	5 (0,025) ($\chi^2=0,023$; $p=0,879$)
<i>C. albicans</i> (10^2-10^5)	36 (16,5)	10 (4,6)	31 (15,6) ($\chi^2=0,068$; $p=0,795$)	0 (0) ($\chi^2=9,353$; $p=0,003$)
<i>G. vaginalis</i> (10^3-10^8)	47 (21,5)	20 (9,2)	42 (21,1) ($\chi^2=0,013$; $p=0,910$)	0 (0) ($\chi^2=19,177$; $p<0,001$)

Примечания. КОЕ – колониеобразующие единицы.

Таблица 5

Динамика показателей безопасности режимов лечения в контрольной и основной группах пациенток со ВЗОМТ (M±SD)

НПЯ	1-я группа (n=218)		2-я группа (n=199)	
	1-я неделя	2-я неделя	1-я неделя	2-я неделя
Вздутие живота	0,5±0,2 (0–1; Me=1)	0,4±0,5 (0–1; Me=0); U=1,13; p=0,26	0,5±0,5 (0–1; Me=0)	0,1±0,2 (0–1; Me=0); U=8,7; p<0,0001 U=8,8; p<0,0001
Урчание	0,5±0,5 (0–1; Me=1)	0,5±0,5 (0–1; Me=0); U=0,214; p=0,831	0,5±0,5 (0–1; Me=0)	0,05±0,2 (0–1; Me=0); U=9,4; p<0,0001 U=9,8; p<0,0001
Диарея:				
до 3 раз в сутки	0,4±0,5 (0–1; Me=0)	0,4±0,5 (0–1; Me=0); U=-0,74; p=0,459	0,2±0,4 (0–1; Me=0)	0,02±0,01 (0–1; Me=0); U=6,7; p<0,0001 U=8,9; p<0,0001
>3 раз в сутки	0,03±0,2 (0–1; Me=0)	0,02±0,1 (0–1; Me=0); U=0,64; p=0,523	0,1±0,3 (0–1; Me=1)	–
Тошнота:				
отсутствие	0,02±0,1 (0–1; Me=0)	0,01±0,1 (0–1; Me=0); U=0,38; p=0,71	0,04±0,2 (0–1; Me=0)	–
периодически в течение дня	0,1±0,3 (0–2; Me=0)	0,1±0,3 (0–1; Me=0); U=1,47; p=0,14	0,1±0,3 (0–1; Me=0)	–
постоянная без позывов на рвоту	0,03±0,2 (0–2; Me=0)	0,1±0,4 (0–2; Me=0); U=-1,85; p=0,063	0,1±0,4 (0–2; Me=0)	–
постоянная с позывами на рвоту	0,01±0,2 (0–3; Me=0)	0,2±0,8 (0–3; Me=0); U=-3,86; p=0,000	0,04±0,3 (0–2; Me=0)	–
Горечь во рту:				
отсутствие	0,01±0,1 (0–1; Me=0)	–	0,01±0,1 (0–1; Me=0)	0±0
периодическое ощущение горечи во рту, не влияющее на аппетит	0,05±0,22 (0–1; Me=0)	0,1±0,2 (0–1; Me=0); U=-0,214; p=0,831	0,1±0,2 (0–1; Me=0)	0,01±0,1 (0–1; Me=0); U=2,89; p=0,004 U=2,72; p=0,007
постоянная горечь во рту, не влияющая на аппетит	0,03±0,24 (0–2; Me=0)	0,1±0,3 (0–2; Me=0); U=0,927; p=0,354	0,05±0,3 (0–2; Me=0)	–
выраженная постоянная горечь во рту, снижающая аппетит	0,01±0,2 (0–3; Me=0)	0,2±0,8 (0–3; Me=0); U=-3,7; p=0,000	0,03±0,25 (0–2; Me=0)	–
Досрочное прекращение лечения (ранее 15-го дня)	0,005±0,07 (0–1; Me=0)	0,03±0,2 (0–1; Me=0); U=-2,14; p=0,03	–	–

Примечания. В скобках – баллы.

ном/клавуланатом + доксициклином пациентками с неосложненным ВЗОМТ по клинической эффективности значительно превосходит стандартный режим терапии ВЗОМТ, включающий в себя амоксициллин/клавуланат + доксициклин. Более выраженное уменьшение интенсивности зуда, жжения и гиперемии слизистой влагалища, болей в животе и признаков эрозии шейки матки у пациенток, получавших дополнительно к антибиотикам Закофальк, может быть связано с

восстановлением активности бутиратпродуцирующей флоры в кишечнике, которая способствует снижению активности макрофагов, провоспалительных цитокинов (интерлейкин – ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10) и факторов роста не только в колоноцитах при дисбиозах, но и в перитонеальной жидкости в связи с подавлением воспаления вследствие уменьшения активности гистоновой ацетилазы и ингибирования активации связанного с ней ядерного фактора NFκB, снижения секреции провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12, фактора некроза опухоли-α, индуцибельной NO-синтазы, циклооксигеназы-2, молекул межклеточной адгезии 1-го типа, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, T-клеточного рецептора, молекул МНС 2-го класса. Вероятно, бутират в составе пребиотика Закофальк может уменьшать гамма-интерферониндуцируемое высвобождение белка-10 в субэпителиальных миофибробластах кишечника и матки пациентки [20].

Частота НПЯ со стороны ЖКТ была значительно меньше у пациенток, получавших АБТ и Закофальк,

Таблица 6

Сравнительная оценка приверженности лечению в контрольной и основной группах пациенток со ВЗОМТ (M±SD)

Показатель	1-я группа 1 (n=218)	2-я группа (n=199)
Сумма баллов по шкале оценки приверженности лечению	3,57±0,77 (1–5; Me=5)	4,57±0,76 (1–5; Me=5); U=2,16; p=0,026
Число непринятых таблеток АБП	0,39±0,12 (0–12; Me=0)	0,02±0,21 (0–2; Me=0); U=2,91; p=0,004

что связано с устранением дисбиоза во влагалище и кишечнике, прежде всего — с восстановлением роста и функционирования бутиратпродуцирующей микрофлоры, прямым патогенетическим действием на синдром диареи, восстановлением целостности и уменьшением проницаемости слизистой оболочки, обеспечением колоноцитов энергией, улучшением метаболизма клеток, повышением колонизационной резистентности и защитой слизистой оболочки от повреждающих факторов.

Продемонстрированное в исследовании увеличение приверженности пациенток со ВЗОМТ АБТ при назначении Закофалька способствует потенцированию противовоспалительного эффекта АБП и увеличивает эффективность их применения.

Таким образом, клиническое исследование показало повышение эффективности, безопасности и приверженности АБТ ВЗОМТ на фоне приема 2 таблеток пребиотика Закофальк в течение 14 дней стандартного режима терапии.

* * *

Соответствие нормам этики.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964–2013) и с разрешения Этического комитета ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Протокол №1 от 25.03.18, Ростов-на-Дону).

Литература/Reference

1. Довлетханова Э.Р. Воспалительные заболевания органов малого таза (Роль ИППП в развитии ВЗОМТ) // Мед/ совет. – 2013; 8: 62–6 [Dovletkhanova E.R. Inflammatory diseases of pelvic organs (role of STI in the development of PID) // Medical council. – 2013; 8: 62–6 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-8-62-65/
2. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // РМЖ. Мать и дитя. – 2011; 19,1 (395): 46–50 [Serov V.N., Dubnickaya L.V., Tyutyunnik V.L. Vospalitel'nye zaboлевaniya organov malogo taza: diagnosticheskie kriterii i principy lecheniya // RMZH. Mat' iditya. – 2011; 19,1 (395): 46–50 (in Russ.)].
3. Ушкалова Е.А. Место азитромицина в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // Гинекология. – 2011; 13 (3): 44–9 [Ushkalova E.A. Role of Azithromycin in management of pelvic inflammatory disorders (literature review) // Gynecology. – 2011; 13 (3): 44–9 (in Russ.)].
4. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 [Ginekologiya: nacional'noerukovodstvo. Pod red. V.I. Kulakova, I.B. Manuhina, G.M. Savel'evoy / M.: GEOTAR-Media, 2007 (in Russ.)].
5. Практическая гинекология. Клинические лекции. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. 3-е изд. доп. / М.: МЕДпресс-информ, 2006 [Prakticheskaya ginekologiya. Klinicheskie lektsii. Pod red. V.I. Kulakova, V.N. Prilepskoj. 3-e izd. dop. / M.: MEDpress-inform, 2006 (in Russ.)].
6. Workowski K., Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly: Recommendations and Reports. 59 (RR12); 1–110.
7. Petersen E. Infections in Obstetrics and Gynecology / Textbook and Atlas, Publisher: Thiem, 2005.
8. Сухих Г.Т., Шурушалина А.В. Хронический эндометрит: руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Suhih G.T., Shurshalina A.V. Hronicheskij endometrit: rukovodstvo / M.: GEOTAR-Media, 2010 (in Russ.)].

9. Boek A., van Bergen J., Morre S. et al. The risk of pelvic inflammatory disease with urogenital infection with *Chlamydia trachomatis* // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2005; 16 (149): 878–84.
10. Гомберг М.А. Место фторхинолонов в современной терапии инфекций, передаваемых половым путем // Consilium medicum. – 2011; 13 (6): 12–4 [Gomberg M.A. Mesto ftorhinolonov v sovremennoj terapii infekcij, peredavaemyh polovym putem // Consilium medicum. – 2011; 13 (6): 12–4 (in Russ.)].
11. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В., Пустовалов Д.А. Инфекции, передаваемые половым путем, и охрана репродуктивного здоровья женщин / М., 2010 [Kuz'min V.N., Adamyan L.V., Pustovalov D.A. Infekcii, peredavaemye polovym putem, i ohrana reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin / M., 2010 (in Russ.)].
12. Елисеева Е.В., Торговицкая И.П., Хамошина М.Б. Эмпирическая антибиотикотерапия острого сальпингоофорита / Владивосток: Дальнаука, 2009 [Eliseeva E.V., Torgovickaya I.P., Hamoshina M.B. Empiricheskaya antibiotikoterapiya ostrogo sal'pingooforita / Vladivostok: Dal'nauka, 2009 (in Russ.)].
13. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 3-е изд., исп. и доп. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Lekarstvennye sredstva v akusherstve i ginekologii. Pod red. V.N. Serova, G.T. Suhih. 3-e izd., isp. i dop. / M.: GEOTAR-Media, 2011 (in Russ.)].
14. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Тактика выбора антибиотика для терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Гинекология. – 2009; 11 (5): 34–7 [Tihomirov A.L., Sarsaniya S.I. Taktika vybora antibiotika dlya terapii vospalitel'nyh zabolevanij organov malogo taza // Ginekologiya. – 2009; 11 (5): 34–7 (in Russ.)].
15. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с позиции комплаентности пациентов // Фарматека. – 2009; 5 (179): 12–20 [Sinopalnikov A.I., Zaitcev A.A. Antibacterial therapy of respiratory tract infections from the position of patients compliance // Farmateka. – 2009; 5 (179): 12–20 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-60-63.
16. Прилепская В.Н., Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2015; 4: 101–6 [Prilepskaya V.N., Sekhin S.V. Small pelvic inflammatory diseases: Diagnosis and patient management tactics // Ros. vestn. akushera-ginekologa. – 2015; 4: 101–6 (in Russ.)].
17. Antharam V. et al. Intestinal Dysbiosis and Depletion of Butyrogenic Bacteria in Clostridium difficile Infection and Nosocomial Diarrhea // J. Clin. Microbiol. – 2013; 51 (9): 2884–92. DOI: 10.1128/JCM.00845-13.
18. Nista E. Effect of butyric acid and inulin supplementation on side effects of anti-H. pylori therapy: preliminary data. Presentation at DDW 2006.
19. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения: пособие. Под ред. М.Д. Ардатской / М.: Форте принт, 2014 [Maslyanaya kislota i inulin v klinicheskoy praktike: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya: posobie. Pod red. M.D. Ardatsoj / M.: Forte print, 2014 (in Russ.)].

EVALUATION OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF AND ADHERENCE TO AN OPTIMIZED ANTIMICROBIAL THERAPY REGIMEN FOR PELVIC INFLAMMATORY DISEASES

I. Sarvilina¹, MD; N. Kasabova¹, N. Rybinskaya², O. Kovalenko³, M. Minailova³, M. Paranuk³, A. Topchiy⁴, B. Babayan⁵, L. Tuisk⁶, E. Baburina⁶, Candidate of Medical Sciences

¹Novomedsina» (New Medicine) Medical Center, Rostov-on-Don

²Women's Health Clinic, City Polyclinic Sixteen, Rostov-on-Don

³Ekaterrinskaya Clinic, Krasnodar

⁴Women's Health Clinic Six, City Polyclinic Seventeen, Krasnodar

⁵City Polyclinic Three, Stavropol

⁶«Medexpert» Clinic, Voronezh

The authors have evaluated the efficiency and safety of and adherence to an antibacterial therapy (ABT) regimen for uncomplicated pelvic inflammatory diseases, which presupposes the use of the standard ABT and the prebiotic Zakofalk.

Key words: obstetrics and gynecology, pelvic inflammatory diseases, antibiotics, treatment adherence, inulin, butyric acid.

For citation: Sarvilina I., Kasabova N., Rybinskaya N. et al. Evaluation of the efficiency and safety of and adherence to an optimized antimicrobial therapy regimen for pelvic inflammatory diseases // *Vrach.* – 2019; 30 (10): 53–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-10-11>