

# Оптимизация терапии воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных микст-инфекцией и условно-патогенной микрофлорой

2007-08-20

Представлены данные о результатах антибиотикотерапии воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных микстинфекцией и условнопатогенной микрофлорой. В исследовании принимали участие пациентки (n=60) с воспалительными заболеваниями гениталий (сальпинго-оофорит, вульвовагинит, эндоцервицит и сопутствующие заболевания: уретрит, цистит). В составе ассоциата диагностировалось наличие грамположительной, грамотрицательной, анаэробной и атипической микрофлоры. Пациентки были рандомизированы на две группы по 30 человек в каждой. Критерием исключения являлось наличие хронического трихомониаза. Для лечения микст-инфекции использовали в I группе: с 1-го по 6-й день секнидазол по 1,0 г в сутки, азитромицин по 1,0 г на 7, 13, 20-й день, флуконазол по 150 мг – на 4, 7, 13-й день. У 3 пациенток с тяжелым течением заболевания использовался секнидазол по 1,0 г в сутки 10 дней, азитромицин по 1,0 г на 11, 13, 15, 17, 24-й день и флуконазол в 1, 4, 10, 17, 24-й день. Во II группе для лечения микст-инфекции использовали секнидазол 1,0 г с 1-го по 6-й день, азитромицин 1,0 г на 7, 13, 20-й день и гатиф-локсацин по 400 мг в сутки с 21-го по 30-й день. Схемы использовались в комплексе лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях гениталий, обусловленных микст-инфекцией и условно-патогенной микрофлорой. Представлен обзор препаратов, которые используются в схемах лечения микст-инфекции и описан подход в этапном использовании макролидов и фторхинолонов. В ходе анализа результатов лечения при совокупной оценке клинических и микробиологических данных эффективность лечения в группе I составила около 80%, в группе II – 87%.

*Ключевые слова:* Гинекит, Гафлоркс, воспалительные заболевания гениталий, микст-инфекция, лечение.

Проблема роста инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) является традиционно актуальной на протяжении последних лет.

В структуре гинекологических нозологий воспалительные заболевания половых органов занимают первое место, они отмечаются у 60–65% всех гинекологических больных. В свою очередь, в 60% случаев причиной ВЗОМТ являются ИППП. По данным ВОЗ (июнь 2000 г.), в 60–70% всех случаев ВЗОМТ отмечены хламидиоз и гонорея (*S. trachomatis* – 30%; *N. gonorrhoeae* – 40–50%), микоуреаплазменная инфекция (12–20%). Этиологическим фактором развития ВЗОМТ могут являться факультативная и облигатная анаэробная флора бактериального вагиноза и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии. В 20% случаев ВЗОМТ возбудителей выявить не удается.

Поскольку при микробиологическом исследовании не всегда удается идентифицировать весь микробный спектр, лечение фактически назначается по эмпирическому принципу, т.е. против наиболее вероятных микроорганизмов. Учитывая также тот факт, что флора в нижних отделах мочеполового тракта не совпадает с флорой в верхних отделах, в этом случае используются комбинации антибактериальных препаратов, эффективных в отношении хламидий, микоплазм, гонококков и анаэробов. Решение о целесообразности проведения лечения в амбулаторных или стационарных условиях принимается специалистом с учетом тяжести клинического статуса больной.

На данный момент существует множество антибиотиков, синтетических антибактериальных препаратов, которые могут использоваться для лечения ВЗОМТ. В данной работе будут рассмотрены препараты, которые используются в амбулаторных условиях для терапии смешанных генитальных инфекций. Перечень препаратов, которые часто фигурируют в различных схемах терапии микст-инфекции:

- Группа нитроимидазолов (направлена на анаэробную составляющую и простейших): метронидазол, тинидазол, орнидазол, ниморазол, секнидазол.
- Группа тетрациклинов (направлена на грамположительную, грамотрицательную и антипическую флору): доксициклин.
- Группа макролидов: азитромицин, кларитромицин, джозамицин и др.
- Группа фторхинолонов: офлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин и др.
- Противогрибковые препараты для перорального применения: флуконазол, итраконазол, кетоконазол.

Каждый из препаратов имеет свои фармакокинетические и фармакодинамические параметры, которые составляют специфичность препарата. Каждый из препаратов имеет определенную стоимость, которая зависит от множества факторов (стоимость исследований при выведении на рынок, широта сегмента использования, ценность характеристик, для генерических препаратов конкурентный фон и др.)

Перед практикующим врачом стоит сложная задача в выборе терапии, особенно если это касается использования нескольких препаратов. Следует учитывать несколько факторов: эффективность, переносимость, токсичность, комплаентность, стоимость терапии, а также фармако-экономическую целесообразность.

Таблица 1. Сравнительная характеристика препаратов

Препарат	T <sub>1/2</sub> (час)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	T <sub>max</sub> (час)	Биодоступность (%)	Метаболизм	Механизм действия	Кратность применения, в сутки	МПК (минимальные подавляющие концентрации), мкг/мл				
								Chlamydia trachomatis, D	Chlamydia trachomatis, E	Chlamydia trachomatis, L <sub>2</sub>	Mycoplasma urealyticum	Ureaplasma genitalium
Азитромицин	68	0,4	2–3	37	Печень	Рибосома S50	1 (1нед) <sup>6</sup>	0,125	0,125	0,125	0,01	0,063–4,0
Кларитромицин	5–7 (7–9) <sup>1</sup>	2–3 <sup>2</sup> (1) <sup>1</sup>	2–3	50	Печень P-450	Рибосома S50	2	0,016	0,031	0,031	0,01	0,008–0,063

Джозамицин	0,9–2	0,67–0,7 <sup>3</sup>	0,5–2	н. д.	Печень	Рибосома S50	2-3	0,015			0,003	0,015
Гатифлоксацин	7–14	3,8±1 <sup>4</sup>	1–2	96	Печень 1%	ДНК-гир. топо-IV	1	0,063	0,063	0,125	0,12	0,25–1
Левифлоксацин	6–8	5,7±1,4	1–2	99	Печень 5%	ДНК-гир. топо-IV	1	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5-2
Офлоксацин	4,5–7	3 <sup>5</sup>	1–2	96	Печень 5%	ДНК-гир. топо-IV	2	0,5	0,5	1,0	0,5-1	0,5-2
Доксициклин	10–20	3,61	2,6	96	Печень	Рибосома S30	1	0,031	0,063	0,031	0,06	0,03–32

*Примечание:* 1 – данные основного метаболита кларитромицина (14-гидроксикларитромицина); 2 – концентрация в плазме при использовании дозировки кларитромицина 500 мг; 3 – концентрация в плазме при использовании дозировки джозамицина 500 мг; 4 – концентрация в плазме при использовании дозировки гатифлоксацина 400 мг; 5 – концентрация в плазме при использовании дозировки офлоксацина 300 мг; 6 – один раз в неделю при использовании пульстерапии дозировкой 1,0 г

### ***Механизмы резистентности***

#### **Фторхинолоны**

*Модификация мишени действия.* Ведущим механизмом устойчивости к хинолонам/фторхинолонам является модификация мишеней – двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза состоит из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены *gyrA* и *gyrB*). Топоизомераза IV – из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме.

Поскольку топоизомеразы выполняют несколько различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех хинолонов можно выделить первичную и вторичную мишени действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный хинолон проявляет наибольшее сродство. Хинолонов, которые бы проявляли абсолютно одинаковое сродство к обеим топоизомеразам, не существует.

Считается, что фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обеим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости, данное

свойство характерно препарату гатифлоксацина. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных.

## **Макролиды**

*Модификация мишени действия.* Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и линкозамидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы. Несмотря на различия в структуре, все эти антибиотики имеют общий участок связывания с рибосомой. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S-субъединицы рРНК. Известно около 20 генов (*erm* – erythromycin ribosome methylation), кодирующих фермент метилазу, они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах. Метилазы широко распространены среди многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Метилирование мишени действия макролидов обуславливает высокий уровень устойчивости к этим антибиотикам (МПК > 32–64 мг/л).

*Активное выведение.* Активное выведение макролидов осуществляют несколько транспортных систем. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая *mef*-геном, распространенная среди *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и многих других грамположительных бактерий. Соответствующий белоктранспортер выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности (МПК от 1 до 32 мг/л). 16-членные макролиды сохраняют активность.

*Ферментативная инактивация.* Ферменты, инактивирующие макролиды, описаны среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Клиническое значение ферментов, инактивирующих макролидные антибиотики, невелико.

## **Тетрациклины**

*Активное выведение.* Этот механизм является наиболее распространенным среди грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Детерминанты резистентности обычно локализованы на плазмидах, что обеспечивает их быстрое внутри и межвидовое распространение. Часть генов и соответствующие белки (*TetA* – *TetE*) распространены среди грамотрицательных бактерий, другие (*TetK*, *TetL*) – среди грамположительных.

*Защита рибосомы.* Известно семейство защитных белков, которые позволяют бактерии синтезировать белок, несмотря на связывание с рибосомой молекулы тетрациклина. Механизм подобной защиты неизвестен. Описано, по меньшей мере, 5 генов, кодирующих защитные белки, они распространены среди грамотрицательных и грамположительных бактерий и детерминируют устойчивость ко всем тетрациклинам.

## **Азитромицин**

(+) Удобен в применении, при пульстерапии 1 раз в неделю, за счет длительного периода полувыведения. Низкая токсичность.

(–) Средняя активность среди макролидов в отношении атипических микроорганизмов (компенсируется высокими концентрациями препарата в органах мишенях, в 10–100 раз больше, чем в плазме).

## **Кларитромицин**

(+) Высокая активность в отношении атипических микроорганизмов.

(–) Метаболизм препарата печеночной системой цитохром Р450. Адекватный прием обычного кларитромицина 2 раза в сутки.

### **Джозамицин**

(+) Высокая активность в отношении атипических микроорганизмов.

(–) Для создания адекватных терапевтических концентраций в плазме, органах и тканях требуются высокие дозировки препарата.

### **Гатифлоксацин**

(+) Высокая активность среди фторхинолонов в отношении атипической флоры. Удобный однократный прием. Низкая частота образования резистентных штаммов бактерий.

(–) Относительно других фторхинолонов, высокая стоимость.

### **Левофлоксацин**

(+) Удобный однократный прием.

(–) Средняя активность в отношении атипических микроорганизмов.

### **Офлоксацин**

(+) Невысокая стоимость.

(–) Средняя активность в отношении атипических микроорганизмов. Невысокая активность к анаэробной флоре. Двухкратный прием.

### **Доксициклин**

(+) Обладает приемлемой активностью в отношении атипических микроорганизмов, невысокая стоимость препарата.

(–) Высокая токсичность, образует нерастворимые комплексы с кальцием в костях и зубах.

### **Нитроимидазолы**

Препараты группы нитроимидазолов – это синтетические АМП с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Нитро-имидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов – как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B. fragilis*), клостридий (включая *C. difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostrepto-coccus* spp., *P. niger*, *G. vaginalis*. Устойчивым является *P. acnes*.

К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *L. intestinalis*, *E. coli*, *Leishmania spp.*), а также *H. pylori*.

Перечень нитроимидазолов, представленных на рынке Украины: метронидазол, тинидазол, секнидазол, орнидазол и др.

Препараты группы нитроимидазолов имеют сходную активность в отношении анаэробной флоры и, в основном, отличаются фармакокинетическими параметрами (табл. 2).

### ***Механизмы резистентности***

Нитроимидазолы активируются в микробной клетке ферментом нитроредуктазой, возникающие при этом свободные радикалы повреждают ДНК бактерий. Устойчивость у подавляющего большинства анаэробных бактерий отмечается крайне редко и не имеет практического значения.

### ***Выбор терапии***

Препаратами первого выбора для лечения внутриклеточных инфекций мочеполовой системы на сегодняшний день остаются макролидные антибиотики. Доказано, что это лекарственное средство имеет уникальные особенности по степени диффузии из сосудистого русла в межклеточное пространство, в середину фагоцита, а потом в фагосому, где находится внутриклеточный микроорганизм. Препарат находится в фагосоме длительное время.

В популяциях, где существует возможность несоблюдения режима приема препаратов, применение азитромицина более оправдано с точки зрения стоимости/эффективности из-за однократно назначаемой дозы, прием которой может быть проконтролирован врачом непосредственно.

При этом хотелось бы особо отметить, что при изучении эволюции антибиотикочувствительности микоплазм было отмечено, что за период с 2001 по 2003 г. возросло количество резистентных штаммов к рокситромицину, кларитромицину, левофлоксацину и клиндамицину. В то же время частота антибиотикоустойчивости к азитромицину, джозамицину, доксициклину и миноциклину не изменилась.

### ***Этапность терапии***

При лечении микст-инфекций в гинекологии общепринято соблюдать этапность – нитроимидазолы и далее другие антибактериальные препараты. В отношении других антибактериальных препаратов используется различная последовательность использования тетрациклинов, макролидов, фторхинолонов и др.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры

Препарат	Биодост., %	T <sub>1/2</sub> , час	T <sub>max</sub>
Метронидазол	80	6-8	1--2
Орнидазол	90	12-14	3
Секнидазол	80	20	4
Тинидазол	90	11--12	2

При составлении схемы терапии микст-инфекции в данном исследовании использовалась следующая этапность: секнидазол, азитромицин и в группе II – далее гатифлоксацин.

Обоснование использования азитромицина и в последующем гатифлоксацина заключается в том, что выбор терапии в практических условиях в отношении внутриклеточных микроорганизмов производится условно эмпирически (без определения чувствительности возбудителя к различным препаратам). В данных условиях требуется адекватное воздействие на несколько мишеней в микробной клетке, способствующее более эффективному лечению и приводящее к меньшей селекции резистентных штаммов бактерий.

Особенность этапности азитромицин – гатифлоксацин также обусловлена периодом последействия азитромицина 1,0 г, т. е. при использовании гатифлоксацина с 21-го дня бактассоциат находится под воздействием 2-х препаратов (график 1), которые действуют на различные мишени в микробной клетке (ДНК-гиразу, топоизомеразу IV, S50 субъединицу рибосом).

### ***Длительность терапии***

Длительность терапии обусловлена несколькими факторами, которые зависят от состава ассоциата и особенностей обновления цилиндрического эпителия.

Для эффективной эрадикации такого возбудителя, как хламидии, необходимо перекрыть 6–8 циклов развития (1 цикл в среднем 72 часа), то есть длительность лечения должна составлять не менее 24 дней. Кроме того, было известно, что сроки обновления цилиндрического эпителия и продолжительность жизни макрофагов составляют приблизительно 30 дней.

Все эти данные были учтены нами при использовании методики приема азитромицина для лечения внутриклеточных микроорганизмов по 1,0 г 1 раз в сутки в 7, 13, 20-й день (пульстерапия). Если к этому 3-разовому приему антибиотика добавить еще 7–10 дней, в течение которых азитромицин продолжает действовать, получаем приемлемую длительность. В группе II на период последействия азитромицина накладывается гатифлоксацин, тем самым получаем адекватную по эффективности терапию. Прием антибиотика по такой схеме создает необходимую пиковую концентрацию, которая превышает МПК для *S. trachomatis*, *M. urealiticum*, *U. genitalium* не менее чем в 5–20 раз (см. график 1). Такой широкий диапазон называется неслучайно. Так, создание концентрации лекарственного препарата, которая превышает МПК для указанного возбудителя более чем в 5 раз, необходим при свежем инфицировании, более же высокие концентрации – если имеет место персистирующая форма заболевания.

### ***Сопутствующая терапия***

Учитывая длительное влияние антимикробной терапии на организм пациентки, был дополнительно использован противогрибковый препарат группы азолов – флуконазол как наиболее оптимальный вариант.

Азолы являются наиболее представительной группой синтетических антимикотиков для системного применения (кетоназол, флуконазол, итраконазол). Следует отметить, что первый из предложенных «системных» азолов – кетоназол – после введения в клиническую практику итраконазола свое значение практически утратил ввиду высокой токсичности и в последнее время чаще используется местно.

Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром Р-450-зависимой 14 $\alpha$ -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол – основной структурный компонент грибковой мембраны.

Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C.*

lusitaniae и др.), *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *C. neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), *S. schenckii*, *P. boydii*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *P. brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C. glabrata* и *C. krusei*.

Кетоконазол по спектру близок к итраконазолу, но не действует на *Aspergillus* spp.

Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и др.), криптококка и кокцидиоиды, а также дерматомицетов. К нему несколько менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. Не действует на аспергиллы.

Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются в ЖКТ. При этом для всасывания кетоконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, они превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды.

Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11%), в то время как кетоконазол и итраконазол связываются с белками почти на 99%. Кетоконазол и итраконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно ЖКТ. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Флуконазол лишь частично метаболизируется, выводится почками преимущественно в неизмененном виде. Период полувыведения кетоконазола составляет 6–10 ч, итраконазола – 20–45 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Период полувыведения флуконазола – 30 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 3–4 сут.

Нежелательной реакцией для итраконазола является застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия; для кетоконазола – тяжелые гепатотоксические реакции, вплоть до развития гепатита.

Кетоконазол, итраконазол и, в меньшей степени, флуконазол являются ингибиторами цитохрома P-450, поэтому могут нарушать метаболизм лекарственных средств системой P-450 в печени.

Ингибиторы цитохрома P-450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин и др.) могут блокировать метаболизм кетоконазола и итраконазола и повышать их концентрации в крови. Одновременное применение эритромицина и итраконазола не рекомендуется в связи с возможным развитием кардиотоксичности последнего.

Кетоконазол нарушает метаболизм алкоголя и может вызывать дисульфираподобные реакции.

В отношении хламидийной инфекции, как показали исследования последних лет, процесс превращения РТ в ЭТ требует не только энергии, но и весьма зависим от присутствия целого ряда биологических субстратов, среди которых важнейшее место занимает аминокислота триптофан. В процессе развития воспаления лимфоциты выделяют разнообразные цитокины, в том числе интерферон  $\gamma$ , который индуцирует клеточный фермент индоламин-диоксигеназу (ИДО), разрушающий триптофан. Уменьшение триптофана в окружающей среде приводит или к гибели хламидий, или к замедлению процессов репликации, т.е. клеточного деления. В результате в эпителиальной клетке начинают накапливаться неинфекционные, неделящиеся РТ. Цикл развития хламидий таким образом нарушается (приостанавливается), но, несмотря на неблагоприятные условия, РТ сохраняют свою жизнеспособность, т.е. персистируют. Исходя из этих утверждений, в комплекс терапии добавлен препарат циклоферон.

Таблица 3. Воспалительные заболевания мочеполовых органов у обследованных пациенток (n=60)

Заболевания	I группа, n=30		II группа, n=30	
	абс. число	%	абс. число	%
Сальпинго-оофорит	13	43,3	14	46,7
Вульвовагинит	9	30	10	33,3
Эндоцервицит	3	10	4	13,3
Уретрит	3	10	4	13,3
Цистит	7	23,3	8	26,7

Дополнительно также назначались: гепатопротекторы (Эссенциале, Гепабене), энзимы (Вобэнзим), витамины.

**Цель** исследования: оценить позицию и эффективность терапии ВЗОМТ, вызванных микст-инфекцией, комбинацией препаратов: азитромицин, секнидазол, флуконазол. И дополнительно включить в схему терапии препарата гатифлоксацин.

В исследовании использовались препараты: комбинированный набор «Гинекит» № 4 (1 таб. Азитромицина 1000 мг, 2 таб. Секнидазола 1000 мг, 1 таб. Флуконазола 150 мг), «Synmedic Laboratories», Гафлокс400 № 10 (гатифлоксацин 400 мг), сопутствующая терапия: Циклоферон, гепатопротекторы, пробиотики.

При оценке нозологических форм воспалительных заболеваний у исследуемых пациенток отмечено преобладание в обеих группах сальпинго-оофорита, вульвовагинита (табл. 3).

Лечение в обеих группах начинали с 1-го дня менструального цикла. Для лечения микст-инфекции использовали в I группе: с 1-го по 6-й день секнидазол по 1,0 г в сутки, азитромицин по 1,0 г – на 7, 13, 20-й день, флуконазол по 150 мг – на 4, 7, 13-й день (табл. 4). У 3 пациенток с тяжелым протеканием заболевания использовался секнидазол по 1,0 г в сутки 10 дней, азитромицин по 1,0 г – на 11, 13, 15, 17, 24-й день и флуконазол – в 1, 4, 10, 17, 24-й день (табл. 5).

Во II группе для лечения микст-инфекции использовали секнидазол 1,0 г с 1-го по 6-й день, азитромицин 1,0 г – на 7, 13, 20-й день и с 21-го по 30-й день гатифлоксацин по 400 мг в сутки (табл. 6).

Дополнительно к вышеуказанным препаратам в обеих группах в схему лечения включали: иммуномодуляторы (Циклоферон), гепатопротекторы, эубиотики, витамины, десенсибилизирующие средства, обязательное местное лечение урогенитальных инфекций после менструации.

Эффективность используемого лечения оценивали по следующим критериям:

- динамика клинических симптомов (болезненность, гипертермия, дисбиоз влагалища и кишечника);
- частота рецидивирования;
- микробиологические критерии (динамика бактерио-скопических исследований).

Таблица 4. Урогенитальный микробиоценоз у обследованных пациенток до лечения, абс.ч. (%)

Микроорганизмы	I группа, n=30		II группа, n=30	
	влагалище	Цервикальный канал	влагалище	Цервикальный канал
Хламидии	3 (10,0)	5 (16,7)	4 (13,3)	6 (20,0)
Уреаплазмы	23 (76,7)	26 (86,7)	24 (80,0)	27 (90,0)
Микоплазмы	6 (20,0)	4 (13,3)	6 (20,0)	3 (10,0)
Стафилококк золотистый	16 (53,3)	4 (13,3)	15 (50,0)	4 (13,3)
Стафилококк гемолитический	7 (23,3)	3 (10,0)	5 (16,7)	2 (6,7)
Стафилококк эпидермальный	13 (43,3)	8 (26,7)	11 (36,7)	5 (16,7)
Стрептококк	13 (43,3)	8 (26,7)	14 (46,7)	8 (26,7)
Кишечная палочка	18 (60,0)	13 (43,3)	12 (40,0)	9 (30,0)
Анаэробные бактерии	17 (56,7)	8 (26,7)	18 (60,0)	8 (26,7)
Дрожжи	21 (70,0)	11 (36,7)	16 (53,3)	7 (23,3)

### ***Критерии излеченности***

Всем пациентам после окончания лечения проводится клинико-лабораторный контроль. Первый контроль – сразу после завершения лечения (исключая иммунологические методы диагностики возбудителей). У женщин контрольные исследования проводятся во время трех ближайших менструальных циклов. Иммунологические методы диагностики проводят через 4 нед после окончания лечения, далее – по показаниям:

- динамика показателей иммуноферментного анализа и динамика состояния микробиоценоза влагалища;
- эхографические критерии.

Таблица 5. Основные клинические жалобы до лечения абс. ч. (%)

Жалобы	I группа, n=30	II группа, n=30
Болевой синдром	27 (90,0)	28 (93,4)
Гипертермия	25 (83,4)	26 (86,7)
Нарушение микробиоценоза	24 (80,0)	25 (83,4)

Пациенткам проводили такие методы обследования:

1. Бактериоскопический метод (забор выделений из цервикального канала шейки матки, заднего свода влагалища и уретры).

2. Прямой иммунофлюоресцентный метод, ПЦР.
3. Бактериологический метод.
4. УЗИ органов малого таза.

Таблица 4. Схема 1

Препарат	Суточная дозировка (мг)	Дни приема
Секнидазол	1000	1-6
Азитромицин	1000	7,13,20
Флуконазол	150	4,7,13*

Примечание: \* – при наличии сопутствующего хронического кандидоза флуконазол назначался курсом на 3 месяца

Таблица 5. Схема 2

Препарат	Суточная дозировка (мг)	Дни приема
Секнидазол	1000	1--10
Азитромицин	1000	11,13,15,17,24
Флуконазол	150	1,4,10,17,24

Таблица 6. Схема 3

Препарат	Суточная дозировка (мг)	Дни приема
Секнидазол	1000	1--6
Азитромицин	1000	7,13,20
Флуконазол	150	1,4,10
Гатифлоксацин	400	21--30



Обязательно к обследованию и лечению привлекались половые партнеры. Требовалось соблюдение правил сексуального поведения на протяжении всего периода лечения и

контрольных обследований. Женщины, допустившие нарушение в режиме лечения или сменившие за время лечения полового партнера, из исследования исключены.

Оценка эффективности проводилась через 15, 30 и 90 дней после проведенного лечения вышеуказанными методами.

Таблица 7. Урогенитальный микробиоценоз у обследованных пациенток до и после лечения, абс. ч. (%)

Микроорганизмы	I группа, n=30				II группа, n=30			
	влагалище		цервикальный канал		влагалище		цервикальный канал	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Хламидии	5 (16,7)	1 (3,3)	6 (20,0)	1 (3,3)	4 (13,3)	-	6 (20,0)	-
Уреаплазмы	23 (76,7)	1 (3,3)	26 (86,7)	2 (6,7)	24 (80,0)	1 (3,3)	27 (90,0)	-
Микоплазмы	6 (20,0)	1 (3,3)	4 (13,3)	2 (6,7)	6 (20,0)	-	3 (10,0)	-
Стафилококк золотистый	16 (53,3)	-	4 (13,3)	-	15 (50,0)	-	4 (13,3)	-
Стафилококк гемолитически	7 (23,3)	2 (6,7)	3 (10,0)	1 (3,3)	5 (16,7)	1 (3,3)	2 (6,7)	-
Стафилококк эпидермальный	13 (43,3)	-	8 (26,7)	-	11 (36,7)	1 (3,3)	5 (16,7)	-
Стрептококк	13 (43,3)	-	8 (26,7)	-	14 (46,7)	-	8 (26,7)	-
Кишечная палочка	18 (60,0)	-	13 (43,3)	-	12 (40,0)	-	9 (30,0)	-
Анаэробные бактерии	17 (56,7)	2 (6,7)	8 (26,7)	1 (3,3)	18 (60,0)	-	8 (26,7)	-
Дрожжи	21 (70,0)	-	11 (36,7)	-	16 (53,3)	1 (3,3)	7 (23,3)	-

Таблица 7. Динамика основных клинических параметров после лечения

Критерии эффективности	I группа, n=30			II группа, n=30		
	через 15 дней	через 30 дней	через 90 дней	через 15 дней	через 30 дней	через 90 дней
Болевой синдром	66,7	56,7	36,7	66,7	50,0	26,7
Гипертермия	50,0	33,4	16,7	50,0	26,7	10,0

Нарушение микробиоценоза влагалища	50,0	23,4	16,7	50,0	20,0	10,0
Частота рецидивирования	6,7	13,4	26,7	6,7	10,0	13,4

Таблица 8. Результаты исследований при оценке совокупных клинических и микробиологических данных, абс. ч. (%)

Группа	Эффективность			
	хорошая	частичная	отсутствует	всего
I	24 (80,0)	5 (16,6)	1 (3,4)	30 (100)
II	26 (87,0)	4 (13,0)	0	30 (100)

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами при лечении 60 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий смешанной этиологии секнидазолом (курсовая доза 6 г) и азитромицином (пульстерапия курсовой дозой 3 г) удалось добиться клинического и этиологического излечения у 24 пациенток в группе I и у 26 пациенток в группе II при дополнительном использовании гатифлоксацина. Контроль за излеченностью ЗППП определяли методом ПЦР санации хламидиоза, микоплазмоза и уреаплазмоза, и методом бактериологического исследования грамположительной, грамотрицательной и анаэробной флоры. Сравнительное изучение эффективности терапии смешанных форм указанных урогенитальных инфекций показало преимущество в группе II с использованием препарата гатифлоксацин.

Эффективность лечения также оценивали по времени исчезновения клинических проявлений инфекции. В пользу излечения свидетельствовали исчезновение жалоб и клинических симптомов заболевания, отсутствие местных и эхографических признаков воспаления. Женщины, у которых не было получено клинического выздоровления после проведенного курса лечения азитромицином, были эффективно пролечены гатифлоксацином в дозе 400 мг на протяжении 10-ти дней.

На основании полученных данных можно сделать вывод о клинической эффективности использования комбинированного набора Гинекит в сочетании с гатифлоксацином. Включение в схему азитромицина и гатифлоксацина способствует воздействию на различные точки мишени в бактериях, входящих в состав ассоциата; способствует более эффективному лечению (87%), снижению селекции резистентных штаммов бактерий и рецидивирования заболевания (13,4%).

Использование только комбинированного набора Гинекит обеспечивает более щадящий антибактериальный режим и имеет приемлемую эффективность (80%), которая оставляет резерв в использовании препаратов группы фторхинолонов и тетрациклинов.

# ВЫВОДЫ

Таким образом, согласно нашим исследованиям комбинированная антимикробная терапия с назначением Гинекита (азитромицин, секнидазол, флуконазол) и Гафлокса (гatifлоксацин) в комплексе лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях гениталий микст-этиологии является рациональным и приемлемым методом лечения. У 87% пациенток удалось добиться полного клинического и микробиологического разрешения заболевания.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Москаленко Дарья. Новые подходы к лечению урогенитальной хламидийной инфекции. *Здоровье Украины* 2004; 93.
2. Кисина В.И., Ковалык В.П., Колиева Г.Л. Критерии выбора рекомендованных и альтернативных методов лечения урогенитальных инфекций. *Трудный пациент* 2005; 2.
3. Annette Lubasch, Ivonne Keller, Klaus Borner, Peter Koeppel and Hartmud Lode. Comparative Pharmacokinetics of Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Trovafloxacin, and Moxifloxacin after Single Oral Administration in Healthy Volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000 Oct: 2600–2603.
4. Ken B. Waites, Donna M. Crabb, and Lynn B. Duffy. In Vitro Activities of ABT 773 and Other Antimicrobials against Human Mycoplasmas. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003 Jan: 39–42.
5. Lois M., Ednie, Michael R., Jacobs and Peter C., Appelbaum. Activities of Gatifloxacin Compared to Those of Seven Other Agents against Anaerobic Organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998 Sept: 2459–2462.
6. Matteo Bassetti, Louise M. Dembry, Patricia A. Farrelly, Deborah A. Callan and Vincent T. Andriole. Antimicrobial Activities of BMS-284756 Compared with Those of Fluoroquinolones and beta-Lactams against Gram-Positive Clinical Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002 Jan: 234–238.
7. Naoyuki Miyashita, Yoshihito Niki, Toshio Kishimoto, Matsamitsu Nakajima and Toshiharu Matsushima. In vitro and in vivo Activities of AM-1155, a New Fluoroquinolone, against Chlamydia spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997 June: 1331–1334.
8. Pereyre S., Renaudin H., Be.be.ar C., and Be.be.ar C.M. In vitro Activities of the Newer Quinolones Garenoxacin, Gatifloxacin, and Gemifloxacin against Human Mycoplasmas. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004 Aug: 3165–3168.