

# Гепацеф комби в комплексном лечении неспецифических бактериальных вагинитов

В.А. Бенюк, Т.Р. Никонюк

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение препарата Гепацеф комби оказывает выраженный терапевтический эффект при лечении неспецифического бактериального вагинита. В практическом отношении препарат хорошо переносится больными, не вызывает аллергических реакций, что позволяет рекомендовать его для широкого применения при лечении неспецифического бактериального вагинита.

**Ключевые слова:** неспецифический бактериальный вагинит, микст-инфекция, воспалительные заболевания гениталий, лечение.

Проблема роста инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и воспалительных заболеваний женских половых органов является традиционно актуальной на протяжении последних лет. Бактериальные влагалищные инфекции занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости, частота которых колеблется от 30 до 80% среди женщин репродуктивного возраста [9]. Высокий уровень данной патологии обусловлен значительным изменением этиологической структуры воспалительных процессов с преобладанием микст-форм, дисгормональными и иммунными нарушениями, неблагоприятным влиянием экологической ситуации, а также ростом соматической заболеваемости, что определяет социальную и экономическую значимость данной проблемы [1–4].

Наиболее часто среди бактериальных инфекционных заболеваний женской половой сферы встречается бактериальный вагинит (БВ) неспецифической этиологии (до 84%) [9]. Нарушение любого звена в цепи вагинальной экосистемы приводит к значительному росту условно-патогенной и патогенной микрофлоры, изменению соотношения аэробов и анаэробов, что приводит к дисбиозу вагинального биотопа с характерным симптомокомплексом. Кроме микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом (*Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и проч.), обнаруживается целый ряд возбудителей, продуцирующих субстанции с высокой цитотоксической активностью и повреждающим воздействием на эпителиоциты, что вызывает развитие вагинитов и восходящего инфицирования [5, 6].

Современный уровень клинической микробиологии позволяет расширить представление о состоянии микробиоценоза половых путей женщины и доказать, что это, прежде всего, стабильная, саморегулируемая система, основанная на принципах взаимодействия микробных групп разнонаправленного биологического действия (сапрофитов и патогенов). С другой стороны, определены факторы, вследствие действия которых нормальная влагалищная флора может приобретать патогенные свойства и вызывать развитие острого или хронического воспаления вульвы, влагалища, шейки и тела матки. К ним следует отнести неконтролируемое или нерациональное применение антибиотиков; широкое использование средств гормональной коррекции без учета исходного состояния репродуктивной системы; неупорядоченные половые отношения; рост частоты трансмиссивного инфицирования; распростране-

ние обменных заболеваний с преимущественным поражением органов ЖКТ; хронические воспалительные процессы органов мочеполовой системы. В свою очередь, БВ значительно повышают риск развития осложнений беременности и родов (невынашивание и недонашивание, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамниониты), инфицирование плода и новорожденного. В послеродовой период БВ может вызывать развитие метроэндометрита, перитонита, септических осложнений [10]. В последние годы появились стертые и атипичные формы заболевания, хронические, рецидивирующие, резистентные к используемой терапии. Это обуславливает поиск новых лекарственных средств и схем терапии, воздействующих на этиологический фактор, повышающих иммунологическую резистентность организма [9,10]. Для диагностики БВ основополагающее значение имеет бактериоскопия влагалищного содержимого, а также бактериологические исследования с идентификацией возбудителя, антибиограммой.

Проблема лечения БВ остается окончательно нерешенной, что диктует необходимость поиска новых терапевтических направлений и методов, в частности, применения рациональной антибиотикотерапии [5–7]. В настоящее время существует множество синтетических, комбинированных антибактериальных препаратов, которые могут использоваться для лечения БВ как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Каждый из препаратов имеет свои фармакокинетические и фармакодинамические параметры, которые составляют специфичность препарата. Поэтому перед практикующим врачом стоит сложная задача в выборе терапии. Следует учитывать несколько факторов: эффективность, переносимость, токсичность, комплаентность, стоимость терапии, а также фармако-экономическую целесообразность.

**Целью** нашего исследования было повышение эффективности лечения БВ неспецифической этиологии с применением комбинированного антибактериального препарата Гепацеф комби.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 70 женщин репродуктивного возраста с бактериальным неспецифическим вагинитом. Верификацию диагноза осуществляли на основании анамнеза, клинических данных и результатов комплексного лабораторного обследования. Для выполнения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- 1) оценить клиническую эффективность препарата Гепацеф комби при лечении неспецифического БВ;
- 2) оценить переносимость и безопасность препарата на основании данных клинического и лабораторного исследований.

Больные были рандомизированы на 2 группы – основную и группу сравнения, идентичные по возрасту, степени выраженности и длительности воспалительного процесса. Обследуемые пациентки были в возрасте от 18 до 45 лет. В группу сравнения вошли 35 женщин с неспецифическим БВ, которые получали антебактериальную терапию с внутримышечным использованием цефтриаксона по традиционной методике.

Основную группу составили 35 пациенток репродуктивного возраста, которым для лечения неспецифического БВ назначал-

ся комбинированный антибактериальный препарат Гепациф комби внутримышечно по 2 г каждые 12 ч в течение 5 сут. Форма выпуска препарата – во флаконах по 2 г (цефоперазол 1 г / сульбактам 1 г) для парентерального введения. Антибактериальным компонентом Гепацифа комби является цефоперазон – цефалоспориин III поколения, оказывающий бактерицидное действие (угнетает биосинтез мукопептида клеточной мембраны). Сульбактам является ингибитором ферментов в-лактамаз, которые продуцируются микроорганизмами, резистентными к в-лактамам антибиотикам, предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов резистентными микроорганизмами и обладает выраженным синергизмом с пенициллинами и цефалоспорины.

Комбинация сульбактама и цефоперазона активна против таких микроорганизмов: грамположительные – *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (в-гемолитический стрептококк группы A), *Streptococcus agalactiae* (в-гемолитический стрептококк группы B), большинство других видов в-гемолитических стрептококков, а также некоторые виды *Streptococcus faecalis*. Грамотрицательные: *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, виды *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, виды *Providencia*, *Serratia*, виды *Salmonella* и *Shigella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Yersinia enterocolitica*. Некоторые анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillum*. Большая часть сульбактама выделяется почками, цефоперазона – с желчью. После введения сульбактама/цефоперазона период полураспада сульбактама составляет 1 ч, цефоперазона – 1,7 ч. Сульбактам и цефоперазон интенсивно распределяются в тканях и жидкостях организма, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, яичники, матку, маточные трубы, влагалище и др.

Учитывая специфическое влияние антимикробных препаратов на организм обследуемых женщин и с целью профилактики вагинального кандидоза, пациентками групп наблюдения после окончания антибактериальной терапии дополнительно использовался противогрибковый препарат Дифлюзол однократно в дозе 150 мг внутрь. Форма выпуска – капсулы, содержащие 150 мг флуконазола – представителя класса триазольных противогрибковых средств, с мощным селективным ингибирующим воздействием на синтез стеролов в клетке грибов. Дифлюзол является высокоспецифичным к цитохрому P450-зависимым фунгальным ферментам. После приема внутрь хорошо всасывается. Связывается с белками крови на 11–12%. T<sub>с</sub> составляет около 30 ч. Биодоступность после приема внутрь превышает 90%. Проникает во все жидкости организма. Выводится в основном почками.

Эффективность медикаментозной терапии оценивали в следующие сроки: через 10 сут с момента начала лечебных мероприятий, а также через 3 и 6 мес диспансерного наблюдения.

Основными критериями эффективности проводимой терапии были:

- исчезновение клинических симптомов заболевания при объективном осмотре и с учетом субъективных жалоб пациенток (зуд, боль, бели, дисурические расстройства);

- нормализация микробиоценоза влагалища по данным бактериоскопического и бактериологического исследований;

- отсутствие рецидивов заболевания при наблюдении.

При регистрации данных обследования больных учитывалась степень выраженности следующих признаков:

Наличие выделений из половых органов:

0 – обычное количество;

1 – увеличенное количество;

2 – значительно увеличенное количество.

Характер выделений:

0 – водянистые;

1 – серозные;

2 – гнойные;

3 – гнойные с примесью крови.

Зуд вульвы:

0 – отсутствует;

1 – незначительный;

2 – умеренный;

3 – выраженный.

Все полученные данные обследования были занесены в истории болезни и индивидуальные регистрационные формы больных.

В зависимости от критериев оценка эффективности препаратов определялась, как «высокая», «хорошая», «умеренная», «низкая» (по шкале):

Высокая	Полная нормализация микробиоценоза влагалища, ликвидация клинических проявлений до 5 сут лечения
Хорошая	Нормализация микробиоценоза влагалища, ликвидация клинических проявлений до 6-7 сут лечения
Умеренная, низкая	Отсутствие значительных изменений показателей к концу лечения

Кроме того, пациентками проводилась субъективная оценка лечения препаратом Гепациф комби по следующей шкале:

1 – значительное улучшение;

2 – улучшение;

3 – без изменений;

4 – ухудшение.

Переносимость препарата оценивалась в баллах по шкале:

1 балл	Очень хорошая	Нет побочных эффектов
2 балла	Хорошая	Незначительные побочные эффекты, которые не создают серьезных проблем для пациентки, не требуют отмены препарата
3 балла	Удовлетворительная	Отмечены побочные эффекты, влияющие на состояние пациентки, но не требуют отмены препарата
4 балла	Неудовлетворительная	Есть нежелательные побочные эффекты, негативно влияющие на состояние больной, требующие отмены препарата
5 баллов	Крайне неудовлетворительная	Состояние требует отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий

Оценка переносимости препарата проводилась на основании клинических симптомов и субъективных ощущений больных, а также объективных данных, полученных в процессе лечения. Учитывались динамика лабораторных показателей, частота возникновения и характер побочных реакций.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых пациенток с неспецифическим БВ составил  $27,3 \pm 1,5$  года. В анамнезе среди экстрагенитальных заболеваний были выявлены хронические воспалительные процессы различной локализации (тонзиллит, гастрит, холецистит, цистит, пиелонефрит) у 45 (64,3%) пациенток групп наблюдения. Гинекологический анамнез у 42 (60%) женщин был отягощен воспалительными заболеваниями гениталий (хронический вульвовагинит, сальпингоофорит, метроэндометрит); у 28 (40%) – патологическими изменениями шейки матки (эндоцервикоз, эндоцервицит); у 24 (34,3%) – рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. Давность выявления воспалительного процесса в области вульвы и влагалища варьировала в пределах от 2,5 до 8 лет. Частота рецидивов 2 и более раз в год отмечалась у 42,8% обследуемых. При изучении особенностей менструальной функции было отмечено, что средняя продолжительность менструального цикла составляла  $26,1 \pm 1,3$  дня. Средний возраст начала половой жизни –  $18,17 \pm 0,8$  года. На раннее начало половой жизни (14–17 лет) указали более 80% пациенток, на наличие 2 и более половых партнеров на момент обследования – 36 (51,4%) женщин групп наблюдения. Роды в анамнезе отмечены у 24,2%, аборт – у 55,7% пациенток с БВ. У 7 (10%) пациенток групп наблюдения было выявлено бесплодие; 22 (31,4%) женщины страдали невынашиванием беременности в различные сроки гестации.

Наличие выделений из половых путей было отмечено у всех 70 (100%) пациенток групп наблюдения. Среди них у 36 (51,4%) – значительное количество; у 24 (34,3%) – увеличенное. По характеру выделения у 58 (82,8%) женщин были серозными, у 7 (10%) – гнойными. При осмотре в зеркалах гиперемия стенок влагалища и влагалищной части шейки матки была выявлена у 70 (100%) больных, эндоцервицит у 36 (51,4%). Гиперемия вульвы определялась у 32 (45,6%) больных, зуд и дискомфорт в области вульвы? у 25 (35,6%), дизурические расстройства у 12 (17,1%) пациенток групп наблюдения. Болезненные ощущения, локализованные в области вульвы, влагалища, нижних отделов живота, отмечали более половины обследуемых женщин.

При микробиологическом исследовании влагалищного содержимого обнаружено большое количество ассоциаций возбудителей, среди которых преобладали: *St. epidermidis* – у 13 (18,5%), *St. Aureus* – у 11 (15,7%), *E. coli* – у 18 (25,7%) обследуемых больных. *Proteus vulgaris* был выявлен у 4 (5,7%), *Klebsiella spp.* – у 2 (2,8%), грибы рода *Candida* – у 14 (20%) пациенток. Достаточно представительной по числу выделенных культур была группа энтерококков. Наибольшее количество штаммов было представлено *Enterococcus faecalis* – у 6 (8,6%) и *Streptococcus haemolyticus* – у 5 (7,1%) пациенток об-

следуемых групп. При проведении исследований высейные микроорганизмы выявлялись в диагностически значимых концентрациях –  $10^4$ – $10^8$  КОЕ/мл, ассоциированная микрофлора определялась практически в 50% случаев.

Первичный анализ эффективности предложенной противорецидивной терапии проводился на 10-е сутки с момента начала лечебных мероприятий. Следует отметить, что у 32 (91,4%) пациенток основной группы уже на 3-й день лечения значительно уменьшилось количество патологических выделений из влагалища, гиперемия вульвы, в отличие от большинства пациенток группы сравнения (65%), у которых клинические проявления вагинита прекратились на 7-е сутки с момента начала лечения. Болезненные ощущения, дискомфорт и зуд в области влагалища и вульвы прекратились по окончании назначенного курса лечения как у пациенток основной группы, так и в группе сравнения. Лишь у 3 (8,5%) обследуемых с гнойными выделениями существенное улучшение общего состояния, уменьшение количества выделений из влагалища и субъективных жалоб произошло на 8-е сутки с момента начала лечения. Объективно обращала на себя внимание «очень хорошая» (1 балл) и «хорошая» переносимость (2 балла) препарата Гепациф комби без побочных эффектов со стороны ЖКТ и ЦНС. Только у 1 пациентки основной группы отмечалась аллергическая реакция в виде кожного зуда на 5-й день проводимой терапии, который самостоятельно прекратился после окончания лечения, не имел выраженного негативного влияния на общее состояние больной. У 4 (11,4%) пациенток группы сравнения были отмечены побочные реакции со стороны ЖКТ в виде тошноты и незначительного послабления стула на фоне приема цефтриаксона, которые прекратились после окончания лечения, не требовали отмены препарата и применения дополнительных медикаментозных средств.

Анализ клинических данных 70 пациенток свидетельствует о высокой эффективности проведенного лечения, что коррелирует с данными объективного обследования и подтверждается лабораторными показателями. После окончания терапии нормализация клинико-лабораторных данных была отмечена у 96% пациенток основной и у 91% – группы сравнения. Результаты отдаленного амбулаторного наблюдения – через 3 и 6 мес после проведенной терапии – продемонстрировали отсутствие рецидивов заболевания у 88% пациенток основной группы и у 79% группы сравнения (при условии соблюдения рекомендованного профилактического режима).

Следует отметить, что после окончания лечения у 2 (5,7%) пациенток основной группы и у 6 (17,1%) группы сравнения остались клинические проявления вагинального кандидоза, подтвержденные лабораторно. Анамнез 5 пациенток был отягощен рецидивирующим кандидозным вульвова-

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в группах обследования

Показатели	Основная группа, n=35		Группа сравнения, n=35	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,86 \pm 0,7$	$3,94 \pm 0,8$	$3,68 \pm 0,5$	$3,74 \pm 0,6$
Гемоглобин, г/л	$118,3 \pm 1,8$	$120,2 \pm 1,3$	$112,3 \pm 1,8$	$118,2 \pm 1,3$
Цветовой показатель	$0,90 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,07$	$0,93 \pm 0,06$
Лейкоциты, $10^9/л$	$11,8 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,7$	$10,4 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,7$
Эозинофилы, %	$0,91 \pm 0,21$	$0,98 \pm 0,27$	$0,90 \pm 0,21$	$1,08 \pm 0,27$
Лимфоциты, %	$29,0 \pm 0,21$	$27,2 \pm 1,2$	$30,1 \pm 0,17$	$28,1 \pm 2,2$
СОЭ, мм / ч	$13,3 \pm 3,1$	$8,1 \pm 2,4$	$12,7 \pm 3,1$	$9,2 \pm 1,3$

Примечание:  $p < 0,05$  между полученными и исходными данными.

Биохимические показатели у обследуемых больных с БВ

Показатели	Основная группа, n=35		Группа сравнения, n=35	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	67,5±7,6	66,8±9,8	68,0±8,6	64,2±8,8
АЛТ, г / л	10,8±1,8	12,6±2,6	11,2±1,8	15,9±1,6
АСТ, г / л	15,1±2,3	16,9±2,8	14,9±2,1	18,1±1,4
Билирубин, мкмоль/л	10,1±1,6	11,3±1,9	10,6±1,3	17,4±1,3
Креатинин, мкмоль/л	56,4±0,01	61,8±0,25	55,8±0,06	78,6±0,31
Мочевина, мкмоль/л	3,21±0,4	4,62±0,32	4,17±0,2	7,812±0,321

Примечание:  $p < 0,05$  между полученными и исходными данными.

гинитом, у 2 пациенток – хроническим гастритом. Это подтверждает необходимость применения препаратов фунгицидного действия в комплексной терапии БВ неспецифической этиологии и профилактике вагинальных кандидозов (с учетом консультации гастроэнтеролога и его рекомендаций).

Об отсутствии неблагоприятного воздействия на организм пациенток основной группы препарата Гепациф комби по предложенной схеме свидетельствовали показатели общего анализа крови, которые приведены в табл. 1.

В процессе лечения отмечена положительная динамика в показателях, отражающих наличие воспалительного процесса в организме обследуемых женщин. Количество лейкоцитов до лечения составляло  $11,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ , после лечения –  $6,6 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) у пациенток основной группы и  $10,4 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$  до и  $8,5 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$  после проведенного лечения в группе сравнения, соответственно.

Об отсутствии токсического воздействия предложенной терапии свидетельствовали показатели биохимического анализа крови. Общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин, мочевина, креатинин были в пределах возрастной нормы. У пациенток группы сравнения отмечалась тенденция к некоторому повышению активности печеночных трансаминаз, концентрации мочевины и гипербилирубинемии (табл. 2).

В общеклиническом анализе мочи существенных изменений в процессе лечения не выявлено.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что препарат Гепациф комби оказывает выраженный терапевтический эффект при лечении рецидивирующих неспецифических БВ. В практическом отношении препарат обладает широким спектром действия, обеспечивает выраженный бактерицидный эффект, хорошо переносится больными, не вызывает аллергических реакций, что позволяет рекомендовать его для широкого применения с целью лечения неспецифических БВ.

### Гепациф комбі в комплексному лікуванні неспецифічних бактеріальних вагінітів В.О. Бенюк, Т.Р. Никонюк

Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що застосування препарату Гепациф комбі має виражений терапевтичний ефект при лікуванні неспецифічного бактеріального вагініту. У практичному відношенні препарат добре переноситься хворими, не викликає алергічних реакцій, що дозволяє рекомен-

дувати його для широкого застосування при лікуванні неспецифічного бактеріального вагініту.

**Ключові слова:** неспецифічний бактеріальний вагініт, мікст-інфекція, запальні захворювання геніталій, лікування.

### Clinical experiment of nonspecific bacterial vaginitis treatment using antibacterial medicin Gepacef combi V.O. Benyuk, T.R. Nikonyuk

Results of the lead (the carried out) researches testify, that combined use of preparat Gepacef combi shows an acute therapeutic effect in curing of nonspecific bacterial vaginitis against the background of the given therapy. Besides in practice the preparat are easy to use, show a good tolerance and do not cause any allergic reactions. It allows recommending Gepacef combi wide use for the treatment of nonspecific bacterial vaginitis.

**Key words:** nonspecific bacterial vaginitis, a mixt-infection, inflammatory diseases of genitals, treatment.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.Е. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 13–16.
2. Борисюк О.Ю. Комплексне лікування вагінозу та бактеріального вульвовагініту у жінок фертильного віку // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 1 (21). – С. 205–207.
3. Бочарова Е.Н., Макарова Л.Н., Бакалова Л.А. Современная лабораторная идентификация возбудителей урогенитального тракта // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 6. – С. 12–14.
4. Вдовиченко Ю.П., Голчук Е.Н. Базовая терапия рецидивирующих сальпингоофоритов в амбулаторных условиях // Здоровье женщины. – 2010. – № 6 (52). – С. 31–32.
5. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье. Клиническое проявление инфекционных заболеваний влагалища, включая СТЗ // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – № 3. – С. 51–53.
6. Леуш С.С., Олійник Ю.В. Антигомотоксична терапія гінекологічних захворювань: Метод. рекомендації. – К., 2006. – 300 с.
7. Подольский В.В., Дронова В.П. Хронические воспалительные заболевания половых органов – основная угроза репродуктивному здоровью // Doctor. – 2001. – № 5 (9). – С. 18–20.
8. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 5. – С. 1–9.
9. Саидова Р.А. Лечение рецидивирующих вульвовагинитов // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 5. – С. 1–5.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Мед. Информ. Агентство, 1997.
11. Elmer G.W., McFarland L.V., Suwaricz C.M. Bioterapeutic Agents and Infections Diseases. Humana Press. Totowa, New Jersey; 1999.
12. Sweet R.I. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis // Am J Obstet gynecol. – 1993. – V. 69 (2.pt.2). – P. 479–482.