

О. С. Шаповал

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

O. S. Sharoval

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

СТРАТЕГІЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ДОБРОЯКІСНИМИ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УТВОРЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ

Strategy of anti-inflammatory therapy in patients with ovarian benign tumour-like formations

Резюме

Частота кіст яєчників в структурі гінекологічної патології становить 19–25%. Незважаючи на поліетіологічний характер генезу патології яєчників, роль інфекційного агента залишається недооціненою. Існування мікробної біоплівки у осередку інфекційного процесу обумовлює необхідність перегляду традиційних підходів до ліквідації запального компоненту.

Мета роботи. Визначити лікувальну стратегію вибору протизапальної терапії у пацієнток із функціональними кістами яєчників.

Матеріали та методи. Обстежено 104 пацієнтки репродуктивного віку з ретенційними кістами яєчників. Проведено комплексне мікробіологічне дослідження біоценозу піхви за допомогою культуральної діагностики і мікроскопії мазків, бактеріологічного дослідження, проведення полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу реагентами Фемофлор®СКРІН.

Результати та обговорення. У 88,5% пацієнток з кістами яєчників спостерігався обтяжений гінекологічний анамнез, так у 72,8% випадків мали місце хронічні запальні процеси матки та її додатків. Комплексне мікробіологічне дослідження виділень із піхви показало високу загальну бактеріальну забрудненість, наявність як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, а також бактеріально-грибкових асоціацій. Серед інфекційних збудників превалювали умовно-патогенні агенти – *Ureaplasma spp* (39,6%) та *Gardnerella vaginalis* (64,6%). Відзначалося зниження інтенсивності колонізації *Lactobacillus spp*.

Висновки. Вибір тактики протизапальної терапії повинен бути етіологічно обумовленим. Пріоритетом у виборі антибактеріального препарат є його активність стосовно

Abstract

The ovarian cysts in gynecological pathology are 19–25% frequency. The poli-etiological infectious agents role in pathology of the ovaries remains are undervalued. The existence of microbial biofilm in the focus of the infectious process necessitates a review of traditional approaches to the elimination of the inflammatory component.

Purpose. Determine therapeutic strategies for the selection of anti-inflammatory therapy in patients with functional ovarian cysts.

Materials and methods. The 104 patients in reproductive age with ovaries retentional cysts are examined. A complex microbiological study of the vaginal biocenosis was carried out with the help of culture diagnostics and smear microscopy, bacteriological study, real-time polymerase chain reaction with the Femoflor® SCRIN reagents.

Results and discussion. In 88,5% of patients with ovarian cysts, a weighty gynecological history was observed, and 72,8% there was a chronic inflammatory processes of the uterus and its appendages. The complex microbiological study of vaginal discharge revealed a high overall bacterial vaginal insemination, the presence of gram-positive and gram-negative bacteria, as well as bacterial-fungal associations. Conditionally pathogenic agents such as *Ureaplasma spp* (39,6%) and *Gardnerella vaginalis* (64,6%) were prevalent among infectious agents. There was a decrease in the intensity of colonization of *Lactobacillus spp*.

Conclusions. The choice of tactics for anti-inflammatory therapy should be etiologically conditioned. Activity against bacterial biofilm should be in priority while choosing an

бактеріальної біоплівки.

Ключові слова: ретенційні кісти яєчників, мікрофлора, біоплівки, антибіотики.

antibacterial drug.

Keywords: retention ovary cysts, mikroflora, biofilms, antibiotics.

ВСТУП

Доброякісні пухлиноподібні утворення яєчників та функціональні кісти, зокрема, – одна з розповсюджених проблем сучасної гінекології. Частота кіст яєчників в структурі гінекологічної патології складає 19–25% [1]. Це може бути зумовлене численними факторами ризику розвитку патології яєчників, активним використанням сучасних методів діагностики, в тому числі, ендоскопічних [6, 10].

Традиційно розвиток патології яєчників пов'язують з порушеннями гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової регуляції та генетичними чинниками. Одним із факторів, який потенціє гіперпроліферативні процеси в здоровій тканині органів репродуктивної системи та, зокрема, в яєчниках, є інфекційний агент, який викликає розвиток запального процесу. Так, інфекційно-запальні процеси геніталій – одна з найбільш розповсюджених проблем серед гінекологічної захворюваності, частота яких, за оцінками різних авторів, складає до 70% в популяції хворих жінок [8, 9].

В половині випадків етіологічним фактором інфекційного процесу є інфекції, які поширюються статевим шляхом, зокрема, *Chlamidia trachomatis* (30%) та *Neisseria gonorrhoeae* (50%), а з іншого боку спостерігається активне залучення сапрофітної флори, яка підтримує патологічний процес [5, 7].

На сьогодні встановлено, що саме біоплівки є основними факторами патогенезу захворювань, які характеризуються хронічним запаленням. Їх діагностують у 80% хронічних інфекційних та запальних процесів, що дозволяє розглядати хронічні хвороби як хвороби біоплівок [4]. При цьому фагоцити макроорганізму не здатні поглинати біоплівки на відміну від окремих бактеріальних клітин. Особливості структурної організації біоплівки, а саме наявність форм бактерій зі зниженою метаболічною активністю, реакцій «кворум сенсинг», існування матриксу – «молекулярного фільтру», який значно утруднює penetрацію молекул антибіотиків в середину біоплівок, що обумовлює виникнення феномену антибіотикорезистентності [2, 11].

Все вище перераховане обумовлює необхідність детального вивчення ролі інфекційного компоненту та перегляду основних принципів антибактеріальної терапії при ретенційних кістах яєчників.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення лікувальної стратегії вибору протизапальної терапії у пацієнток з функціональними кістами яєчників.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 104 пацієнтки репродуктивного віку ($30,31 \pm 0,73$ років) з функціональними кістами яєчників. Вивчення мікроекології піхви проводилося на основі комплексного мікробіологічного дослідження вмісту піхви за допомогою культуральної діагностики та мікроскопії мазків, профарбованих за Грамом. При мікроскопії оцінювалася наявність та кількість лейкоцитів, морфотипи мікроорганізмів, наявність «ключових» клітин.

Мікробіологічне дослідження виділень із піхви проводилося на підставі Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. «Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, застосовуваних в клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних установ». Взяття матеріалу з піхви проводилося лікарем акушером-гінекологом стерильним ватним тампоном, який занурювали в транспортну середу для бактерій промислового виробництва. У лабораторії матеріал на тампони засівали на 5% кров'яний агар, середовище Ендо за методом Голда (для підрахунку колоній, що виростили). Посіви поміщали в термостат при 37°C на 24–72 години. При виявленні колоній на поживних середовищах проводився їх підрахунок і відсів на сектори поживних середовищ і простий поживний агар для ідентифікації культур (визначався показник мікробного обсіменіння – КУО/мл).

Характер біоценозу урогенітального тракту вивчався за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу за допомогою реагентів Фемофлор®СКРІН, детектуючого ампліфікатору ДТ-96, виробництва ДНК-Технологія DT Prime (DNA TECHNOLOGIES). Досліджувалися зіскрібки епітеліальних клітин з уретри, цервікального каналу. Мікробіоценоз оцінювали шляхом порівняння кількості нормальної мікрофлори (*Lactobacillus* spp.) з загальною бактеріальною масою. Відсутність значущих відмінностей між цими показниками (більше 80% бактеріальної маси представлена лактобактеріями, менше 10% умовно-патогенних аеробів та анаеробів, абсолютна кількість грибів роду *Candida* не перевищує 10^4 ГЕ/мл) свідчила про збереження нормофлори.

Значиме зменшення кількості лактобактерій щодо загальної бактеріальної маси, як правило, супроводжувало інфекції, які поширювалися статевим шляхом або свідчило про дисбіотичні порушення різного ступеня тяжкості, при яких на тлі зниження нормальної мікрофлори збільшувалася кількість умовно-патогенних бактерій. При відносному біоценозі на фоні високої

концентрації лактобактерій (більше 90% від загальної бактеріальної маси) виявлялися уреоплазми, гриби роду *Candida* в кількості більше 10^4 ГЕ/мл. При помірному дисбіозі доля лактобактерій складала від 20 до 80%, при вираженому – доля лактобактерій менше 20%.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За паритетом до складу групи спостереження входило 25 пацієнток, які не народжували, 28 з безпліддям, 19 пацієнток, які в минулому народжували.

Під час шпиталізації провідною скаргою в обстежуваній групі хворих був больовий синдром – у 96 пацієнток (92,31%). У 23 жінок (22,12%) мали місце різні порушення менструального циклу: кровотеча відзначалася у 17 пацієнток (73,9%), затримка місячних – у 6 (26,1%). Сполучення больового синдрому та порушень циклу відзначалося в 15 випадках (14,4%).

З асимптомним перебігом шпиталізовано 2 жінки (1,9%). У 80 хворих (76,9%) патологія яєчників виявлена вперше, проте 15 жінок (16,3%) мали хірургічний анамнез, обтяжений оперативними втручаннями на яєчниках, в загальній кількості гормональну терапію приймало 6 жінок, протизапальну – 4. Тривалість захворювання до року спостерігалася у 64 хворих (61,5%); більше 1 року – у 8 (7,7%). Гострий початок тривалістю від 1 до 7 днів відзначався у 32 пацієнток (30,8%). Таким чином, більше половини випадків розвитку функціональних кіст відзначалося до року, в гострому періоді захворювання зверталася по спеціалізовану допомогу лише 30% пацієнток.

Гінекологічний анамнез був обтяжений у 92 хворих (88,5%). На першому місці за частотою спостерігалися хронічні запальні процеси матки та її додатків – 67 випадків (72,8%), що співпадає з даними літератури [3]. Слід зазначити, що інфекційні процеси мали місце більше ніж в 50% пацієнток кожної групи незалежно від паритету. Так, у пацієнток із безпліддям частота сальпінгоофоритів складала 67,9%, в групі жінок, які народжували – 68,6% та з нереалізованим репродуктивним потенціалом – 52%.

При мікроскопії вагінального секрету у жінок із доброякісною патологією яєчників кількість лейкоцитів коливалася в широкому діапазоні – від 1 до 35 в полі зору. В 11 випадках (10,6%) кількість лейкоцитів складала від половини до всього поля зору. В 35 випадках (33,7%) відзначалася масивна загальна кількість мікроорганізмів, домінував змішаний характер мікрофлори, морфотипи кандиди, мобілуноксу. Незважаючи на відсутність мікроскопічної верифікації «ключових» клітин, наявність *Gardnerella vaginalis* була підтверджена молекулярно-генетичним методом, що підтверджує необхідність використання комплексного підходу до оцінки стану біоценозу жіночих статевих шляхів.

У всіх пацієнток спостерігалася висока загальна бактеріальна забрудненість піхви (більше 105,5 ГЕ/мл). За даними клінічних досліджень виявлено, що збільшення показників бактеріального забруднення піхви у жінок з гінекологічною патологією свідчить про підвищений ризик розвитку запальних захворювань. Серед інфекційних збудників на першому місці виявлялися умовно-патогенні агенти, такі як *Ureaplasma spp.* – 19 (39,6%) та *Gardnerella vaginalis* – 31 (64,6%). Активізація умовно-патогенної флори вказувала на дисфункцію імунної системи. В 68,4% виявлені коменси були діагностовані у пацієнток з безпліддям та в жінок, які не народжували. В меншій кількості виявлялися *Mycoplasma spp.* – 1 (2,1%) та *Chlamidia trachomatis* – 2 (4,2%).

Слід зазначити, що всі пацієнтки групи спостереження були вперше обстежені на наявність специфічного збудника. А зважаючи на високий відсоток розповсюдженості запальних процесів в популяції жінок з кістами яєчників, недооцінка етіологічного фактору захворювання не дає змогу сформуванню якомога повноцінну лікувальну стратегію.

Результати проведеного мікробіологічного дослідження виділень із піхви показали наявність в спектрі проб мікроорганізмів як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. У жінок з ретенційними утвореннями яєчників незалежно паритету висіяна флора була представлена *Str. piogenus* – 10^6 КУО/мл, *S. epidermidis* – 10^4 КУО/мл, *S. aureus* – 10^5 КУО/мл, *E. coli* 10^7 КУО/мл, *C. albicans* – 10^3 КУО/мл. Представники кокової флори *S. epidermicus* – 10^4 КУО/мл, *S. aureus* – 10^5 КУО/мл, *Str. Piogenus* – 10^6 КУО/мл були присутні в піхві практично кожної жінки, тоді як *E. coli* – 10^7 КУО/мл – лише в 34% випадків, переважно в групі з безпліддям. Гриби роду *C. albicans* в концентрації не вище 10^3 КУО/мл були виявлені лише в 12% випадків в групі з безпліддям.

Характерним для пацієнток з безпліддям було те, що в 25% випадків в виділеннях із піхви висівалися асоціації *S. epidermidis* *C. albicans*, які здатні викликати зниження неспецифічної реактивності та підтримання існуючого запального процесу. Це може розглядатися як одна з причин виникнення безпліддя.

Поряд із збільшенням колонізації факультативною мікрофлорою у жінок всіх груп відзначалося зниження інтенсивності колонізації *Lactobacillus spp.* Стан нормоценозу, при якому доля лактобактерій відносно загальної бактеріальної маси складала більше 80%, був діагностований в 25% випадків. У 75% хворих відзначався стан дисбіозу піхви. Так, помірно виражений дисбіоз, визначався у 41,7% пацієнток, виражений дисбіоз – у 33,3%.

Результати проведеного комплексного дослідження характеру мікробного біоценозу у жінок із доброякісними пухлиноподібними утвореннями яєчників, а також особливості анамнезу у ви-

гляді частих запальних процесів репродуктивної системи свідчать про визначну роль інфекційного фактору в розвитку патології яєчників. Отже, при виборі тактики проведення протизапальної терапії етіопатогенетично доцільним було використання комплексного підходу.

Одним із пріоритетних напрямків лікування доброякісних пухлиноподібних утворень яєчників, обумовлених мікробним чинником, є антибіотикотерапія, яка впливає на біоплівку. Нові високоселективні молекули фторхінолонів, особливо III–IV генерацій, дозволили вирішити проблему протимікробної активності як по відношенню до грамнегативних, так і до грампозитивних бактерій, атипичних збудників та анаеробів.

Для ліквідації осередків інфекційного процесу використовували фторхінолон III покоління гемігідрат левофлоксацину. Ініціюючи терапію гемігідратом левофлоксацину починали з парентерального шляху введення препарату в дозі 500 мг/доба протягом 5 днів з послідувачим переходом на пероральні форми препарату в дозі 500 мг/доба.

Протимікробна лінія терапії була доповнена протипротозойним протимікробним препаратом похідним 5-нітроїмідазолу 1-(b-оксіетіл)-2-метил-5-нітроїмідазолом. Препарат використовували в парентеральному режимі в дозі 1000 мг/доба 5 днів з послідувачим використанням перорального режиму в дозі 1000 мг/доба протягом 5 днів. Крім цього, призначали антибіотик групи лінкозамідів-кліндаміцин фосфат, який призначався в дозі 100 мг/доба протягом 6 днів у формі вагінальних суппозиторіїв.

Для здійснення повноцінних механізмів репаративної регенерації тканин важливими умовами є міграція зрілих поліморфноядерних лейкоцитів в осередок запалення та завершений фагоцитоз. Зважаючи на виявлені порушення функції імунної системи, призначення препаратів з імуномодулюючим ефектом є патогенетично

виправданим, адже вони чинять універсальну тригерну активність стосовно аутоімунного, алергічного, інфекційного типів хронічного запального процесу. Перевагу надавали імуномодулятору амінодигідрофталазіндіон натрію, основними мішенями дії якого є фагоцитоз та антителигенез (особливо синтез Ig G). Препарат призначався в режимі 0,1 г 2 рази на добу 20 днів.

Оскільки виявлені особливості дисбіозу піхви практично завжди асоційовані з дисбалансом мікроекосистеми кишківника застосовували пероральні форми пробіотиків, а саме мультипробіотик, який в своєму складі мав декілька симбіонтних штамів лактобактерій з високими адгезивними властивостями та пребіотичних компонентів двічі на добу на протязі 1 місяця.

ВИСНОВКИ

1. У 88,5% пацієток із кістами яєчників спостерігається обтяжений гінекологічний анамнез, у 72,8% випадків мають місце хронічні запальні процеси матки та її додатків.

2. Проведене комплексне мікробіологічне дослідження виділень із піхви показало високу загальну бактеріальну забрудненість піхви, наявність як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, а також бактеріально-грибкові асоціації.

3. Серед інфекційних збудників у пацієток з ретенційними кістами яєчників превалювали умовно-патогенні агенти, такі як *Ureaplasma spp* (39,6%) та *Gardnerella vaginalis* (64,6%). Відзначалося зниження інтенсивності колонізації *Lactobacillus spp*.

4. Пріоритетними напрямками протизапальної терапії має бути вибір антибактеріального препарату з урахуванням особливостей етіологічного чинника. Терапія супроводу має включати протимікробні препарати для місцевого користування, імуномодулятори, протигрибкові препарати та пробіотики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Л. М. Клинико-гистологическая характеристика доброкачественных образований яичников // Здоровье женщины. – 2012. – № 2 (68). – С. 197–198.

2. Божкова С. А., Краснова М. В., Полякова Е. М. Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* – ведущих возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – № 2, т. 16. – С. 149–156.

3. Вдовиченко Ю. П., Гопчук Е. Н. Воспалительные заболевания органов малого таза комплексный подход для эффективной терапии // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 102–108.

4. Винник Ю. С., Серова Е. В., Андреев Р. И.

Особенности формирования микробных биопленок на различных субстратах. Возможность изучения биопленок на желчных конкрементах // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 1–8.

5. Гецко Н. В., Цмур О. В. Лікування уrogenітальних мікст-інфекцій, спричинених мікоплазмою та уреapлазмою на тлі супутніх дисбіозів // Здоровье женщины. – 2012. – № 10 (76). – С. 43–46.

6. Кондратюк В. К. Оцінка стану системного та локального імунітету в біологічних середовищах у жінок репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників в динаміці лікування // Акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 145–150.

7. Потапов В. Пробиотики в гинекологии. Очередная мода или осознанная необходимость

(аналитический обзор, часть 2) // З турботою про Жінку. – 2014. – № 9 (57). – С. 70–74.

8. Тютюнник В. Л., Михайлова О. И., Карапетян Т. Е. Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 97–102.

9. Шуршалина А. В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная так-

тика терапии // Здоровье женщины. – 2012. – № 1 (67). – С. 105–108.

10. Hainer B. L., Gibson M. V. Vaginitis: diagnosis and treatment // Am. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 83, № 7. – P. 807–815.

11. Jaiyeoba O., Lazenby G., Soper D. E. Recommendations and rational for the treatment of pelvic inflammatory disease // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2011. – № 9 (1). – P. 61–70.

REFERENCE

1. Abdullayeva L. M. (2012) Kliniko-gistologicheskaya kharakteristika dobrokachestvennykh obrazovaniy yaichnikov [Clinical and histological characteristics of benign ovarian formations]. Zdorovye zhenshchiny, vol. 68, no 2, pp. 197–198.

2. Bozhkova S. A., Krasnova M. V., Polyakova Ye. M. (2014) Sposobnost k formirovaniyu bioplenok u klinicheskikh shtammov S. aureus i S. epidermidis vedushchikh vzbuditeley ortopedicheskoy implant-assotsirovannoy infektsii [The ability to form biofilms in clinical strains of S. aureus and S. epidermidis – the leading pathogens of orthopedic implant-associated infection]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya, vol. 16, no 2, pp. 149–156.

3. Vdovichenko Yu. P., Gopchuk Ye. N. (2012) Vospalitelnyye zabolvaniya organov malogo taza kompleksnyy pokhod dlya effektivnoy terapii [Inflammatory diseases of pelvic organs – a complex approach for effective therapy]. Zdorovye zhenshchiny, vol. 70, no 4, pp. 102–108.

4. Vinnik Yu. S., Serova Ye. V., Andreyev R. I. (2013) Osobennosti formirovaniya mikrobnikh bioplenok na razlichnykh substratakh. Vozmozhnost izucheniya bioplenok na zhelchnykh konkrementakh [Peculiarities of the formation of microbial biofilms on various substrates. The possibility of studying biofilms on bile calculi]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya, no 5, pp. 1–8.

5. Hetsko N. V., Tsmur O. V. (2012) Likuvannya urohenitalnykh mikst-infektsiy, sprychynenykh mikoplazmoyu ta ureaplazmoyu na tli suputnykh dysbioziv [Treatment of urogenital mic-infections caused by mycoplasma and ureaplasma in the context of accompanying dysbiosis]. Zdorove zhenshchyny, vol. 76, no 10, pp. 43–46.

6. Kondratyuk V. K. (2008) Otsinka stanu systemnoho ta lokalnoho imunitetu v biologichnykh seredovyschakh u zhinok reproduktyvnoho viku z pukhlynopodibnymy urazhennyamy yayechnykiv v dynamitsi likuvannya [Assessment of the state of systemic and local immunity in biological environments in women of reproductive age with tumor-like lesions of the ovaries in the dynamics of treatment]. Akusherstvo ta hinekolohiya, no 4, pp. 145–150.

7. Potapov V. (2014) Probiotiki v ginekologii. Ocherednaya moda ili osoznannaya neobkhodimost (analiticheskiy obzor, chast 2) [Probiotics in gynecology. Another fashion or a conscious need (analytical review, part 2)]. Z turbotoyu pro zhinku, vol. 57, no 9, pp. 70–74.

8. Tyutyunnik V. L., Mikhaylova O. I., Karapetyan T. E. (2012) Sovremennyye predstavleniya i osnovnyye printsipy lecheniya nespetsificheskogo vaginita [Modern concepts and basic principles of treatment of nonspecific vaginitis]. Zdorovye zhenshchiny, vol. 70, no 4, pp. 97–102.

9. Shurshalina A. V. (2012) Vospalitelnyye zabolvaniya organov malogo taza: sovremennaya taktika terapii [Inflammatory diseases of pelvic organs: modern tactics of therapy]. Zdorovye zhenshchiny, vol. 67, no 1, pp. 105–108.

10. Hainer B. L., Gibson M. V. (2011) Vaginitis: diagnosis and treatment. Am. Fam. Physician, vol. 83, no 7, pp. 807–815.

11. Jaiyeoba O., Lazenby G., Soper D. E. (2011) Recommendations and rational for the treatment of pelvic inflammatory disease. Expert Rev. Anti Infect. Ther., vol. 1, no 9, pp. 61–70.

Стаття надійшла до редакції 05.10.2017