

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-13>

Опыт лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста

В.А. Крутова^{1,2}, доктор медицинских наук,
Е.В. Болотова¹, доктор медицинских наук, профессор,
А.В. Дудникова², кандидат медицинских наук,
Н.С. Просолупова²

¹Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар

²Клиника Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России, Краснодар

E-mail: avdudnikova@yandex.ru

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются серьезным фактором риска нарушения репродуктивного здоровья, представляя собой не только медицинскую, но и важную социально-экономическую проблему, требующую комплексного подхода к терапии.

Цель. Оценить эффективность применения препарата бовгиалуронидазы азоксимер в комплексной терапии ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. На базе клиники Кубанского государственного медицинского университета в 2017 г. проведено сплошное проспективное клиническое двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов «суппозитории вагинальные и ректальные бовгиалуронидазы азоксимер» в комплексной терапии пациенток с обострениями хронических ВЗОМТ ($n=112$; средний возраст – $30,1 \pm 6,2$ года). Пациенток распределили на 2 группы: больные 1-й группы ($n=58$) получали препарат бовгиалуронидазы азоксимер в дозе 3000 МЕ по схеме 1 суппозиторий ректально 1 раз в 3 дня – 10 введений, далее по 1 суппозиторию 1 раз в 5 дней – 5 введений (общий курс – 15 суппозиториев); 2-й (контрольной) ($n=54$) – суппозитории плацебо, которые вводили по аналогичной схеме. Динамическое наблюдение проводилось в течение последующих 3 лет.

Результаты. У пациенток основной группы на фоне проводимого лечения на 5–7-й день статистически значимо чаще отмечалось субъективное улучшение (50% против 16,7% соответственно; $\chi^2=12,52$; $p=0,04$). На 10–12-е сутки в основной группе статистически значимо чаще отмечалась положительная динамика лабораторных данных (96,6% против 68,5% соответственно; $\chi^2=15,5$; $p=0,04$), нормализация биоценоза влагалища (96,6% против 66,7% соответственно; $\chi^2=17,2$; $p=0,025$) и субъективных ощущений (100% против 87% соответственно; $\chi^2=7,906$; $p=0,04$). При динамическом наблюдении у пациенток группы контроля по сравнению с основной группой статистически значимо чаще отмечались рецидивы обострения ВЗОМТ (31,5% против 5,2%; $\chi^2=13,2$; $p=0,01$) в течение первых 6 мес и 1-го года наблюдения (40,7% против 8,6%; $\chi^2=15,8$; $p=0,025$), статистически значимо реже наступала беременность (25,9% против 55,2%; $\chi^2=9,5$; $p=0,04$).

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у женщин с ВЗОМТ, получавших наряду со стандартными методами лечения препарат бовгиалуронидазы азоксимер, наблюдалось более быстрое (на 3–5 дней по сравнению с контрольной группой) исчезновение основных клинических симптомов, а также достоверно чаще наступала беременность.

Ключевые слова: гинекология, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, бовгиалуронидазы азоксимер.

Для цитирования: Крутова В.А., Болотова Е.В., Дудникова А.В. и др. Опыт лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста. Врач. 2022; 33 (8): 62–66. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-13>

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – наднозологическое понятие, включающее все разновидности воспалительных заболеваний в области верхнего генитального тракта у женщин. ВЗОМТ занимают основное место в структуре гинекологической заболеваемости, составляя >65% амбулаторных обращений женщин; пик заболеваемости (4–12%) приходится на молодой возраст (17–25 лет), из них около 30% нуждаются в госпитализации [1]. Диагностика, вместе с ней и эпидемиология ВЗОМТ затруднены в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины, редкой встречаемостью классических форм, латентным течением в острую фазу воспалительного процесса, преобладанием хронических форм, а также первично-хроническими формами и стойким рецидивирующим течением [2, 3].

ВЗОМТ – серьезный фактор риска нарушения репродуктивного здоровья женщин, обуславливающий развитие синдрома хронических тазовых болей, спаечного процесса, невынашивания беременности, бесплодия и эктопической беременности [4]. Частота возникновения трубно-перитонеального бесплодия увеличивается при рецидивирующем течении ВЗОМТ. По данным ряда авторов, трубно-перитонеальное бесплодие наступает у 8% женщин, перенесших 1 эпизод ВЗОМТ, у 20% женщин с 2 верифицированными эпизодами ВЗОМТ в анамнезе и у 40% женщин с ≥ 3 эпизодами ВЗОМТ [5–9]. Учитывая неуклонный рост ВЗОМТ, трудности в диагностике, «омоложение» патологии и существенную роль в развитии бесплодия это делает проблему актуальной не только с медицинской, но и с социально-экономической точки зрения [10]. Поэтому целью нашего исследования стал поиск терапевтических стратегий, позволяющих снизить частоту рецидивов ВЗОМТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» в 2017 г. проведено сплошное проспективное клиническое двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов «суппозитории вагинальные и ректальные бовгиалуронидазы азоксимер» (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) в комплексной терапии пациенток с обострениями хронических ВЗОМТ ($n=112$; средний возраст – $30,1 \pm 6,2$ года). Протокол №К1/0216-5/НПО-182-2016.

Критерии включения в исследование:

- пациентки в возрасте от 18 до 45 лет включительно;
- ВЗОМТ в стадии обострения (I–II стадии по классификации G. Monif, 1983) [11] (сальпингит, сальпингоофорит, оофорит, эндометрит), подтвержденные по данным общего и гинекологического осмотра, лабораторной и (или) инструментальной диагностики;
- длительность хронических ВЗОМТ >6 мес по данным анамнеза;
- наличие хотя бы одного из следующих состояний в анамнезе:
 - эпизоды обострения ВЗОМТ;
 - инфекции, передаваемые половым путем (ИППП);
 - оперативные вмешательства на органах малого таза;
 - осложненные беременности;
 - аборт;
- длительное использование внутриматочных средств (ВМС);

- частая смена половых партнеров в анамнезе;
- отрицательный тест на беременность на момент скрининга и согласие на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед после его окончания;
- наличие подписанной и датированной формы информированного согласия пациента.

Критерии не включения в исследование:

- повышенная индивидуальная чувствительность к гиалуронидазе и любому из компонентов препарата;
- осложненные ВЗОМТ (по классификации В.И. Краснопольского, 2002) или ВЗОМТ III–IV стадии (по классификации G. Monif, 1983) (пиосальпинкс, абсцесс яичника, гнойное tuboовариальное образование, пельвиоперитонит и др.);
- применение антибактериальных препаратов (АБП) в течение 14 дней до скрининга, прием других лекарственных препаратов, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на ход и результаты клинического исследования;
- эндометриоз по данным анамнеза; беременность и период грудного вскармливания;
- острые воспалительные заболевания и обострение хронических заболеваний органов брюшной полости, органов мочевыделительной системы на этапе скрининга;
- разрыв кисты яичника;
- удаление матки и придатков матки в анамнезе и врожденные аномалии развития органов малого таза;
- кровотечения из влагалища неясной этиологии, легочное кровотечение и кровохарканье, в том числе в анамнезе, свежее кровоизлияние в стекловидное тело;
- клиническая картина герпесвирусной инфекции, положительный анализ крови на ВИЧ, сифилис на этапе скрининга;
- аутоиммунные заболевания и эндокринные заболевания (сахарный диабет типа 1 и 2, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром тестикулярной феминизации, эндогенный гиперкортицизм, андроген-секретирующая опухоль) по данным анамнеза;
- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни или ухудшают прогноз пациентки, а также делают невозможным участие пациентки в клиническом исследовании);
- злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе;
- патологические результаты цитологического исследования шейки матки;
- алкогольная или наркотическая зависимость, психические заболевания в анамнезе;
- участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес до включения в исследование, а также неспособность пациентки соблюдать требования, прописанные в настоящем Протоколе.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование, включавшее изучение анамнеза жизни и болезни, клинической симптоматики, стандартных инструментальных и лабораторных исследований, в том числе, взятие мазков на флору, ИППП, кроме того, было рекомендовано обследование и лечение полового партнера у андролога. Исходно всем пациенткам до проводилось исследование биоценоза урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции в реальном времени Фемофлор 16 (компания

«ДНК-Технология», Москва) [12]. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Минздрава России (от 23.08.2016, протокол №131).

На первом этапе пациентки были рандомизированы на 2 группы. Пациентки 1-й (основной; n=58) группы получали препарат бовгиалуронидазы азоксимер в дозе 3000 МЕ по 1 суппозиторию ректально 1 раз в 3 дня, 10 введений, далее – по 1 суппозиторию 1 раз в 5 дней, 5 введений (общий курс – 15 суппозитория). Пациентки 2-й (контрольной; n=54) группы получали суппозитории плацебо, которые вводили по аналогичной схеме. Курс лечения для пациенток обеих групп составил 55 дней. Помимо этого, все пациентки получали стандартную медикаментозную терапию (АБП, антимикробные, противогрибковые препараты согласно современным клиническим рекомендациям) и немедикаментозное лечение (физиотерапия). Клинико-лабораторная характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы Excel 2013 совместно с надстройкой AtteStat 12.0.5. Показатели представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение). Различия между группами определяли по t-критерию Стьюдента. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Разница считалась статистически значимой при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При применении ректальных суппозиториях, содержащих бовгиалуронидазы азоксимер, побочных реакций, как местных, так и общих, в том числе аллергических, не отмечено. На фоне проводимой антибактериальной терапии (АБТ) более чем у 50% пациенток обеих групп отмечалась положительная динамика (см. рисунок).

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациенток (n=112)
Table 1
Clinical and laboratory characteristics of patients (n=112)

Параметры	1-я группа (основная); n=58	2-я группа (контрольная); n=54
Возраст, годы	31,7 \pm 4,6	29,2 \pm 5,1
Длительность заболевания, годы	9,1 \pm 5,6	8,1 \pm 4,2
Частота обострений ВЗОМТ за 1 год	3 \pm 1	3 \pm 1
Частота бесплодия, n (%)	11 (18,9)	9 (16,6)
Лейкоциты периферической крови, $\cdot 10^9$ /л	8,9 \pm 1,1	7,9 \pm 2,3
Уровень гемоглобина, г/л	125,5 \pm 4,3	122,5 \pm 3,1
СРБ, мг/л	6,3 \pm 1,8	7,3 \pm 1,4
Воспалительные изменения в мазке на флору (лейкоциты в большом количестве, флора кокковая/смешанная), %	100%	100%

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

Вместе с тем в основной группе на 5–7-й день лечения статистически значимо чаще отмечалось субъективное улучшение (50% против 16,7% соответственно; $\chi^2=2,52$; $p=0,04$). По остальным показателям в данный период разница была незначительной: нормализация уровня лейкоцитов и СРБ в крови (58,6% против 48,1% соответственно; $\chi^2=1,29$; $p=0,975$), нормализация микробиоценоза влагалища (55,2% против 40,7% соответственно; $\chi^2=2,291$; $p=0,975$), положительная динамика по данным бимануального осмотра (75,8% против 55,5% соответственно; $\chi^2=5,479$; $p=0,975$).

На 10–12-е сутки статистически значимо чаще в основной группе отмечалась положительная динамика лабораторных данных (96,6% против 68,5% соответственно; $\chi^2=15,5$; $p=0,04$), нормализации биоценоза влагалища (96,6% против 66,7% соответственно; $\chi^2=17,2$; $p=0,025$) и субъективных ощущений (100% против 87% соответственно; $\chi^2=7,906$; $p=0,041$). По показателям данным бимануального осмотра пациенток разница была незначительна (94,8% против 88,9% соответственно; $\chi^2=1,336$; $p=0,975$).

При контрольном обследовании через 7 дней после начала терапии в основной группе доля пациенток с III–IV степенью чистоты влагалищного содержимого статистически значимо снизилась в основной группе по сравнению с группой контроля (1,7% против 24%; $\chi^2=13,21$; $p=0,01$). Полная эли-

минация специфических возбудителей была достигнута у 56 (96,5%) пациенток основной группы, тогда как в контрольной группе элиминации специфических возбудителей удалось достигнуть в 48 (88,9%) случаев.

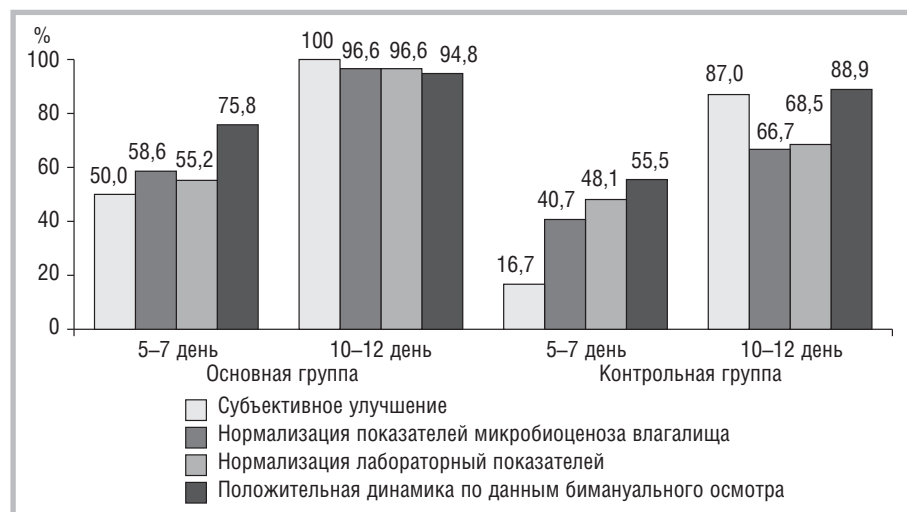
На фоне терапии препаратом бовгиалуридазы азоксимер у пациенток основной группы отмечалось улучшение микробного пейзажа влагалищного содержимого, однако различия были статистически незначимыми ($p>0,05$). Так, при контрольном обследовании пациенток через 14 дней после окончания терапии отмечалось уменьшение количества факультативно-анаэробных микроорганизмов и условно-патогенных аэробов до нормальных значений у 48 (82,7%) пациенток основной группы и 41 (75,9%) пациентки контрольной группы, увеличение количества лактобактерий до 80–100% – у 54 (94,8%) пациенток основной группы и 40 (74%) – контрольной. Условный и (или) абсолютный нормоценоз был достигнут у 56 (96,6%) пациенток основной группы и 40 (74%) – контрольной.

Нами были проанализированы результаты микробиологического исследования вагинальных выделений исходно и через 55 дней, результаты представлены в табл. 2.

Согласно полученным данным, при контроле через 55 дней в основной группе достоверно чаще встречался абсолютный нормоценоз (75,8% против 38,8%; $\chi^2=9,8$; $p=0,003$), число пациенток с нормоценозом было сопоставимо (14,8% против 18,9%; $\chi^2=4,2$; $p=0,05$), умеренный и выраженный дисбиоз достоверно чаще встречался у пациенток группы контроля ($p=0,001$).

В течение первых 6 мес наблюдения после проведенного лечения у пациенток основной группы статистически значимо реже возникали эпизоды обострения (5,2% против 31,5%; $\chi^2=13,2$; $p=0,01$), достоверно чаще сохранялось субъективное уменьшение симптомов дисменореи (22,2% против 30,2%; $\chi^2=0,7634$) и ее отсутствие (44,4% против 34,9%; $\chi^2=0,7594$), а также снижение объема менструальной кровопотери (66,7% против 62,8%; $\chi^2=0,199$).

При динамическом наблюдении пациенток рецидивы обострения ВЗОМТ в течение последующего года были у 22 (40,7%) пациенток из группы контроля, что значимо выше, чем в основной группе – у 5 (8,6%) пациенток (40,7% против



Результаты динамического наблюдения на 5–7-й и 10–12-й дни исследования
The results of follow-ups on 5–7 and 10–12 days of the study

Вид биоценоза влагалища по данным теста Фемофлор 16 исходно и через 55 дней после проведенной терапии (n=112); n (%)

Таблица 2

Table 2

Type of vaginal biocenosis according to the Femoflor 16 test at baseline and 55 days after therapy (n=112); n (%)

Вид биоценоза	Исходно		Достоверность различий, p	После проведенной терапии		Достоверность различий, p
	1-я группа (основная)	2-я группа (контрольная)		1-я группа (основная)	2-я группа (контрольная)	
Относительный нормоценоз	6 (10,4)	8 (14,8)	Нд	11 (18,9)	19 (35,2)	0,05
Умеренный дисбиоз	10 (17,2)	9 (16,7)	Нд	3 (5,2)	10/18,5	0001
Выраженный дисбиоз	42 (72,4)	37 (68,5)	Нд	0	4 (7,4)	0,001

Примечание. Нд – недостоверно.

8,6%; $\chi^2=15,8$; $p=0,025$); абсолютный и (или) условный нормоценоз наблюдался у 56 (96,6%) пациенток основной группы и 36 (66,7%) пациенток группы контроля (96,6% против 66,7% соответственно; $\chi^2=17,2$; $p=0,025$). При дальнейшем 3-летнем наблюдении пациенток рецидивы в основной группе наблюдались значимо реже, чем в группе контроля — у 10 (17,2%) и 33 (61,1%) соответственно (17,2% против 61,1% соответственно; $\chi^2=23,4$; $p=0,025$).

За 3-летний период наблюдения беременность наступила у 20 (34,5%) пациенток основной группы, из них у 5 (25%) — с применением вспомогательных репродуктивных технологий, что значимо выше, чем в контрольной группе: 10 (18,5%), из них у 7 (12,9%) — с применением вспомогательных репродуктивных технологий (34,5% против 18,5% соответственно; $\chi^2=3,7$; $p=0,05$).

Полученные нами данные продемонстрировали статистически значимое улучшение состояния пациенток (уменьшение субъективных симптомов) уже на 5–7-й день применения и нормализацию лабораторных данных на 10–12-й день. Вероятно, это связано с улучшением проницаемости тканей для местных и системных АБП. Согласно существующим литературным данным, частые рецидивы как ВЗОМТ, так и многих других хронических заболеваний при отсутствии видимых провоцирующих факторов обусловлены формированием биопленок, состоящих из разных микроорганизмов [13]. Российские исследователи указывают, что гиалуронидаза, обладая ферментативной активностью, способна разрушать бактериальные пленки [13, 14]. Работы последних лет показали, что бовгиалуронидазы азоксимер (750 МЕ/мл, 2 ч инкубации) обеспечивает разрушение матрикса зрелых бактериальных биопленок грамположительных (*Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*) и грамотрицательных (*E. coli*) бактерий на 40–50% [15].

Одной из основных проблем лечения ВЗОМТ является своего рода «порочный круг» — необходимость частого применения АБП и антимикробных препаратов для элиминации 1 инфекционного агента приводит к усугублению дисбиоза и росту других возбудителей, что служит причиной усугубления имеющихся нарушений [16, 17]. Вместе с тем отмеченная в нашем исследовании статистически значимо более высокая частота улучшения микробного пейзажа и высокая степень чистоты влагалища у пациенток основной группы в совокупности подтверждает еще один эффект бовгиалуронидазы азоксимера, описанный российскими авторами, — это пролонгирование действия АБП.

Еще одной проблемой при терапии ВЗОМТ является смешанный характер инфекции и высокая частота неконтролируемого многократного использования АБП с закономерным ростом резистентности к ним. Возможность преодоления данной проблемы в настоящее время появилась в виде применения препарата бовгиалуронидазы азоксимера — иммуномодулятора, детоксиканта, антиоксиданта, обладающего собственными противовоспалительными свойствами. Это подтверждается результатами нашего исследования, демонстрирующими достоверное уменьшение частоты обострений у пациенток основной группы. Согласно данным российских авторов, данный препарат ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует синтез медиаторов воспаления, повышает резистентность организма к инфекциям, нормализует гуморальный иммунитет.

Статистически значимо более частое наступление беременности в основной группе возможно объяснить антифибротическим, противовоспалительным и антиоксидантным

действием, способным улучшить состояние эндометрия и обеспечить наступление беременности. Важно помнить, что бовгиалуронидазы азоксимер не обладает антигенными свойствами, митогенной, поликлональной активностью, не оказывает алергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия [18]. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что применение препарата бовгиалуронидазы азоксимер повышает эффективность комплексной терапии обострений хронических ВЗОМТ. Целесообразность включения препарата бовгиалуронидазы азоксимер в схему стандартной АБТ ВЗОМТ обусловлена его высокой эффективностью, хорошей переносимостью, оптимальной биодоступностью, способностью создавать высокие уровни концентрации АБП в органах репродуктивной системы.

На основе изложенного можно сделать следующие выводы:

- на 5–7-й день лечения в основной группе статистически значимо чаще отмечалось субъективное улучшение ($p=0,04$), по остальным параметрам группы были сопоставимы ($p>0,05$);
- на 10–12-е сутки статистически значимо чаще в основной группе отмечались положительная динамика лабораторных данных ($p=0,04$), нормализации биоценоза влагалища ($p=0,025$) и субъективных ощущений ($p=0,04$);
- через 55 дней в основной группе достоверно чаще встречался абсолютный нормоценоз ($p=0,003$), число пациенток с нормоценозом было сопоставимо между обеими группами ($p=0,05$), умеренный и выраженный дисбиоз достоверно чаще встречался у пациенток группы контроля ($p=0,001$);
- при динамическом наблюдении у пациенток группы контроля по сравнению с основной группой статистически значимо выше была частота рецидива обострения ВЗОМТ ($p=0,01$) в течение первых 6 мес наблюдения и в течение первого года наблюдения ($p=0,025$), статистически значимо реже наступала беременность ($p=0,04$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследования не имело финансовой поддержки.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — В.А. Крутова, Е.В. Болотова. Сбор и обработка материала — Н.С. Просолупова. Статистическая обработка — Н.С. Просолупова, Е.В. Болотова. Написание текста — А.В. Дудникова, Н.С. Просолупова, Е.В. Болотова. Редактирование — В.А. Крутова, Е.В. Болотова.

Литература

1. Кузнецов Р.Э., Скрипченко Д.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (6): 63–7. DOI: 10.26442/20751753.6.190565
2. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации. М.: 2021.
3. Крутова В.А., Чулкова А.М., Ванян Д.Л. и др. Неoadьювантная диагностика и лечение хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25 (1): 23–9. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29
4. Бебнева Т.Н., Дамиров К.Ф. Воспалительные заболевания органов малого таза. *Гинекология*. 2019; 21 (5): 39–44. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190743
5. Wang Y., Zhang Y., Zhang Q. et al. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *J Med Microbiol*. 2018; 67 (10): 1519–26. DOI: 10.1099/jmm.0.000821

6. Коваленко Я.А., Крутова В.А., Наумова Н.В. и др. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24 (6): 59–64. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-59-64
7. Калинин О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и др. Неинвазивная терапия спаечной болезни у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием вследствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 6: 265.
8. Винникова С.В., Цечоева Л.Ш. Особенности состояния влагалищной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью. *Global Reproduction*. 2021; S1: 51–6.
9. Лебедева Е.А., Ришук С.В., Душенкова Т.А. др. Изменения микробиоты женской репродуктивной системы как фактор риска неудачных исходов при применении вспомогательных репродуктивных технологий. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11 (2): 365–70. DOI: 10.15789/2220-7619-CIT-1551
10. Крутова В.А., Тулендинова А.И., Асланян И.Э. и др. К вопросу об актуальных проблемах хронических воспалительных процессов в подростковом возрасте. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2019; 15 (4): 61–6. DOI: 10.24411/1816-2134-2019-14007
11. Кулаков В.И., Манухина И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. 2011; 512 с.
12. Фомина О.В., Болотина Е.С. Опыт применения тест-системы «ФЕМОФЛОР-16» для оценки вагинальной микробиоты. IX Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. участ. «Молекулярная диагностика 2017». Сб. тр. 2017; 379–80.
13. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепо К.В. и др. Опыт лечения хронического эндометрита. *Гинекология*. 2020; 22 (4): 68–70. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312
14. Серебrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alekhin A.I. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. *Гинекология*. 2018; 20 (6): 53–9. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070
15. Абрамова С.В., Большакова У.А., Большаков А.А. и др. Хронический сальпингоофорит: современное видение этиопатогенетических особенностей. *Бюллетень науки и практики*. 2018; 4 (10): 56–61.
16. Репин И.А., Селихова М.С., Солтыс П.А. и др. Антибиотикотерапия при ВЗОМТ. *Forcipe*. 2019 (2): 164.
17. Хрянин А.А., Киорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. *Гинекология*. 2021; 23 (1): 37–42. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680
18. Еричев В.П., Петров С.Ю., Макарова А.С. Клиническая оценка эффективности азоксимера бовгиалуронидазы в профилактике избыточного рубцевания после хирургического лечения глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2018; 17 (1): 86–100. DOI: 10.25700/NJG.2018.01.09

References

1. Kuznetsov R.E., Skripchenko D.V. A modern overview on the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory diseases. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (6): 63–7 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190565
2. Vospalitel'nye bolezni zhenskikh tazovykh organov. Klinicheskie rekomendatsii. M.: 2021 (in Russ.).
3. Krutova V.A., Chulkova A.M., Vanyan D.L. et al. Neoadjuvant diagnosis and management of chronic endometritis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25 (1): 23–9 (in Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29
4. Bebeva T.N., Damirov K.F. Pelvic inflammatory disease. *Gynecology*. 2019; 21 (5): 39–44 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190743
5. Wang Y., Zhang Y., Zhang Q. et al. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *J Med Microbiol*. 2018; 67 (10): 1519–26. DOI: 10.1099/jmm.0.000821
6. Kovalenko Y.A., Krutova V.A., Naumova N.V. et al. The effectiveness of in vitro fertilization and embryo transfer in women suffering from non-specific chronic endometritis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017; 24 (6): 59–64 (in Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-59-64
7. Kalinkina O.B., Tezиков Y.V., Lipatov I.S. et al. Non-invasive treatment of adhesions in women with tubal infertility and inflammatory pelvic disease. *Modern problems of science and education*. 2016; 6: 265 (in Russ.).
8. Vinnikova S.V., Tsechoyeva L.Sh. Characteristics of the vaginal microbiota in women with non-developing pregnancy. *Global Reproduction*. 2021; S1: 51–6 (in Russ.).
9. Lebedeva E.A., Rishchuk S.V., Dushenkova T.A. et al. Altered microbiota in the female reproductive tract as a risk factor for failure of assisted reproductive technologies. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11 (2): 365–70 (in Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-CIT-1551
10. Krutova V.A., Tulendinova A.I., Aslanyan I.E. et al. To the question of current problems of chronic inflammatory processes during adolescence. *Репродуктивное здоровье детей и подростков = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2019; 15 (4): 61–6 (in Russ.). DOI: 10.24411/1816-2134-2019-14007
11. Kulakov V.I., Manukhina I.B., Savel'eva G.M. Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. 2011; 512 s. (in Russ.).
12. Fomina O.V., Bolotina E.S. Opyt primeneniya test-sistemy «FEMOFLOP-16» dlya otsenki vaginal'noi mikrobioty. IX Vseross. nauchno-prakt. konf. s mezhdunar. uchast. «Molekulyarnaya diagnostika 2017». Sb. tr. 2017; 379–80 (in Russ.).

13. Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Shalepo K.V. et al. Experience in the treatment of chronic endometritis. *Gynecology*. 2020; 22 (4): 68–70 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312
14. Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alekhin A.I. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. *Gynecology*. 2018; 20 (6): 53–9 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070
15. Abramova S., Bolshakova U., Bolshakov A. et al. Chronic salpingo-oophoritis: the present vision of etiopathogenetic specific features. *Bulletin of Science and Practice*. 2018; 4 (10): 56–61 (in Russ.).
16. Repin I.A., Selikhova M.S., Soltyis P.A. et al. Antibiotikoterapiya pri VZOMT. *Forcipe*. 2019 (2): 164 (in Russ.).
17. Khryanin A.A., Knorrning G.Yu. Modern understanding of bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2021; 23 (1): 37–42 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680
18. Eriчев V.P., Petrov S.Yu., Makarova A.S. Clinical evaluation of the efficacy of azoxime boviolaluronidase in the prevention of excessive scarring after surgical treatment of glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2018; 17 (1): 86–100 (in Russ.). DOI: 10.25700/NJG.2018.01.09

THE EXPERIENCE OF USING THERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE WOMEN'S PELVIC ORGANS IN REPRODUCTIVE AGE

V. Krutova^{1,2}, MD; Professor E. Bolotova¹, MD; A. Dudnikova², Candidate of Medical Sciences; N. Proslupova²

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar

²Clinic of Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar

Pelvic inflammatory disease (PID) are a serious risk factor for reproductive health disorders, representing not only a medical, but also an important socio-economic problem requiring an integrated approach to therapy.

The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of the use of the drug bovgialuronidase azoximer in the complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs in women of reproductive age.

Material and methods. A comprehensive prospective clinical trial «Double-blind placebo-controlled multicenter randomized comparative study of the efficacy and safety of drugs, vaginal and rectal suppositories bovgialuronidase azoximer (NPO Petrovax Pharm LLC, Russia) in the complex therapy of patients with exacerbations of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs» was conducted on the basis of the Clinic of FSBEI at KubSMU in 2017, which included 112 patients (average age 30.1±6.2 years). The patients were divided into 2 groups: group 1 – 58 women received the drug bovgialuronidase azoximer at a dose of 3000 IU according to the scheme: 1 suppository rectally 1 time in 3 days 10 injections, then 1 suppository 1 time in 5 days 5 injections (total course – 15 suppositories); patients in the control group (n=54) received placebo suppositories, which were administered according to a similar scheme. Dynamic observation of the patients was carried out over the next three years.

Results. In the patients of the main group, on the background of the treatment on day 5–7, subjective improvement was statistically significantly more frequent (50% vs 16.7%, respectively, $\chi^2=12.52$, $p=0.04$). On the 10th–12th day, statistically significantly more often in the main group, positive dynamics of laboratory data (96.6% vs 68.5%, respectively, $\chi^2=15.5$, $p=0.04$), normalization of vaginal biocenosis (96.6% vs 66.7%, respectively, $\chi^2=17.2$, $p=0.025$) and subjective sensations (100% vs 87%, respectively, $\chi^2=7.906$, $p=0.04$). With dynamic follow-up, the patients of the control group compared with the main group had a statistically significantly higher frequency of relapse of exacerbation of PID (31.5% vs 5.2%, $\chi^2=13.2$, $p=0.01$) during the first 6 months of follow-up and during the first year of follow-up (40.7% vs 8.6%, $\chi^2=15.8$, $p=0.025$), the onset of pregnancy is statistically significantly lower (25.9% vs 55.2%, $\chi^2=9.5$, $p=0.04$).

Conclusion. The data revealed by us indicate that in women with PID who received, along with standard methods of treatment, the drug bovgialuronidase azoximer, there was a faster (3–5 days compared to the control group) disappearance of the main clinical symptoms, the number of pregnancies that occurred.

Key words: gynecology, inflammatory diseases of the pelvic organs in women, bovgialuronidase azoximer.

For citation: Krutova V., Bolotova E., Dudnikova A. et al. The experience of using therapy of inflammatory diseases of the women's pelvic organs in reproductive age. *Vrach*. 2022; 33 (8): 62–66. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-13>
Об авторах/About the authors: Bolotova E.V. ORCID: 0000-0001-6257-354X; Dudnikova A.V. ORCID: 0000-0003-2601-7831