DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-3

Клиническая эффективность и переносимость применения миноциклина (Минолексин®) у женщин с хроническими цервицитами, ассоциированными с бактериальной инфекцией

Ю.Э. Доброхотова[1], И.Н. Кононова[1,2], Е.Н. Карева[1,3], Н.А. Шмакова[4], И.В. Грабан[5], Т.А. Огурцова[6]

[1]РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[2]ООО «МЦДПО», Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[4]ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС», Екатеринбург, Россия
[5]ООО Медицинский центр «Эдельвейс», Арамиль, Россия
[6]ГБУЗ СО «ЕКПЦ», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: хронические цервициты (ХЦ), ассоциированные с бактериальной инфекцией, занимают лидирующее место в структуре цервикальной патологии. При этом частота рецидивов заболевания достигает 59–68% на фоне резистентности к антибактериальной терапии, что и предопределяет необходимость поиска новых эффективных препаратов.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность терапии миноциклином, а также комплаентность пациенток с бактериально-ассоциированными ХЦ.

Материал и методы: многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование было проведено в женских консультациях, медицинских центрах г. Екатеринбурга. В исследование включено 60 пациенток с подтвержденным диагнозом «хронический цервицит, ассоциированный с бактериальной инфекцией» в возрасте от 18 до 45 лет. Пациентки 1-й группы (n=31) получали антибактериальный препарат миноциклин (Минолексин®) по 100 мг 2 р/сут утром и вечером 10 дней + антимикотик-пребиотик по 1 суппозиторию 1 р/сут интравагинально 6 дней, начиная с 3-го дня антибиотикотерапии. Пациентки 2-й группы (n=29) получали доксициклин 100 мг 2 р/сут 10 дней + антимикотик-пребиотик по 1 суппозиторию 1 р/сут интравагинально 6 дней, начиная с 3-го дня антибиотикотерапии. Оценку клинико-лабораторной эффективности (объективные признаки цервицита, результаты лабораторных методов исследования микробиоты) и переносимости препарата проводили через 10 и 30 дней после начала лечения.

Результаты исследования: после антибактериальной терапии ХЦ с применением миноциклина эрадикация возбудителей наблюдалась у 83,9% пациенток (во 2-й группе — у 69,9%, p=0,0001), оригинальный сквамозный эпителий через 30 дней после применения миноциклина выявлен у 27 (87,1%) пациенток (во 2-й группе — у 19 (65,5%) пациенток, p=0,0001), что свидетельствует о более высокой эффективности миноциклина в сравнении с доксициклином. Пациентки группы миноциклина оказались более приверженными терапии — 96,8% против 82,9% в группе доксициклина (p=0,0001) — ввиду минимального количества побочных эффектов (3,2% против 17,2% соответственно; p=0,0001).

Заключение: миноциклин — системный антибиотик группы тетрациклинов — может рассматриваться как препарат выбора для антибактериальной терапии пациенток с ХЦ благодаря высокой клинической эффективности, минимальному риску развития побочных эффектов и высокой комплаентности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический цервицит, антибактериальная терапия, тетрациклины, миноциклин, эффективность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Доброхотова Ю.Э., Кононова И.Н., Карева Е.Н., Шмакова Н.А., Грабан И.В., Огурцова Т.А. Клиническая эффективность и переносимость применения миноциклина (Минолексин®) у женщин с хроническими цервицитами, ассоциированными с бактериальной инфекцией. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):340–346. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-3.*

Minocycline (Minolexin®) clinical efficacy and tolerability evaluation in women with bacterial-associated chronic cervicitis

Yu.E. Dobrokhotova[1], I.N. Kononova[1,2], E.N. Kareva[1,3], N.A. Shmakova[4], I.V. Graban[5], T.A. Ogurtsova[6]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2]LLC "Interregional Center for Continuing Professional Education", Moscow, Russian Federation
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[4]LLC Medical Center "ANGIO LINE PLUS", Yekaterinburg, Russian Federation
[5]LLC Medical Center "Edelweiss", Aramil, Russian Federation
[6]Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: bacterial-associated chronic cervicitis (CC) occupies a leading place in the cervical pathology structure. At the same time, the disease recurrence rate reaches 59–68% in the setting of resistance to antibacterial therapy, which determines the need to find new effective drugs.

Aim: to evaluate the clinical efficacy, safety and compliance of therapy with minocycline in patients with bacterial-associated CC.

Patients and Methods: a multicenter prospective observational clinical study was conducted in women's health clinics and medical centers in Yekaterinburg. The study included 60 female patients with a confirmed diagnosis of bacterial-associated CC. Group 1 (n=31) received the antibacterial drug minocycline (Minolexin®) 100 mg twice a day in the morning and evening, 10 days + antimycotic prebiotic 1 suppository once a day intravaginally for 6 days, starting from the 3rd day of antibiotic therapy. Group 2 (n=29) received doxycycline 100 mg twice a day for 10 days + antimycotic prebiotic 1 suppository once a day intravaginally for 6 days, starting from the 3rd day of antibiotic therapy. Clinical and laboratory efficacy (cervicitis signs, results of laboratory microbiome research methods) and drug tolerability were evaluated 10 and 30 days after the treatment initiation.

Results: as a result of CC antibacterial therapy with minocycline, pathogen eradication was observed in 83.9% of female patients (group 2 — in 69.9%, p=0.0001), the original squamous epithelium 30 days after the minocycline was detected in 27 (87.1%) female patients (group 2 — in 19 (65.5±5.8%) female patients, p=0.0001), which indicates a higher efficacy of minocycline versus doxycycline. Patients of the minocycline group had more therapy adherence — 96.8% vs. 82.9% in the doxycycline group (p=0.0001) due to the minimal number of side effects (3.2% vs. 17.2%, respectively; p=0.0001).

Conclusion: minocycline is a systemic antibiotic of the tetracycline group, which can be considered as the front-line drug for antibacterial therapy of patients with CC due to its high clinical efficacy, minimal risk of side effects and high compliance.

KEYWORDS: chronic cervicitis, antibacterial therapy, tetracyclines, minocycline, efficacy.

FOR CITATION: *Dobrokhotova Yu.E., Kononova I.N., Kareva E.N., Shmakova N.A., Graban I.V., Ogurtsova T.A. Minocycline (Minolexin®) clinical efficacy and tolerability evaluation in women with bacterial-associated chronic cervicitis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):340–346 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-3.*

Введение

Хронические цервициты (ХЦ) занимают лидирующее место по распространенности среди цервикальной патологии, наблюдаются у абсолютного большинства (до 70%) пациенток гинекологического профиля [1–3], встречаются в любом возрасте, но чаще в репродуктивном, при восходящем пути инфицирования нарушая рецептивность к наиболее репродуктивно значимым гормонам как в шейке матки, так и в эндометрии [4, 5]. Наиболее значимыми предикторами ХЦ являются нарушения вагинального и цервикального микробиоценоза с ростом бактериальных ассоциаций на фоне нарушения локального иммунного гомеостаза [6, 7]. Длительное течение заболевания с этиологически подтвержденным бактериальным компонентом, в частности хламидийным, у женщин молодого репродуктивного возраста может обусловливать появление проблем репродукции, что придает этому заболеванию значительную медико-социальную и демографическую значимость [8, 9].

В условиях интегрального эффекта бактериальных ассоциаций возникает проблема в лечении ХЦ, обусловленная резистентностью микроорганизмов к проводимой терапии, возникающей на фоне злоупотребления антибиотиками с селекцией резидентной флоры, чрезвычайной сложностью проникновения антибиотиков к возбудителю через сформированные последним биопленки [10]. Следует отметить, что представленная в Клинических рекомендациях антибактериальная терапия направлена на лидирующих возбудителей, вызывающих заболевание в моноварианте, и не охватывает весь спектр персистирующих бактериальных ассоциаций, способствуя их длительному сохранению[1]. В результате на фоне локальной иммуносупрессии и длительно существующей бактериальной инвазии у латентно персистирующих вирусных инфекций появляется реальная возможность активации, создающей предпосылки для неопластической трансформации [11].

Для повышения клинической эффективности лечения ХЦ следует учитывать группу лидирующих возбудителей заболевания. По данным ряда исследователей, ведущими микроорганизмами, поражающими цервикальный эпителий, является хламидийная инфекция[2]. Не менее важную роль в снижении колонизационной резистентности играет и микоплазменная инфекция[3, 4]. Однако постоянный рост в последние годы резистентности к антибиотикам диктует необходимость изменения унифицированных врачебных подходов к стандартной антибактериальной терапии, но с учетом актуальных клинических рекомендаций [12–14]. Разработка патогенетически обоснованной терапии требует проведения научного детерминантного поиска препаратов с низким уровнем резистентности к ним возбудителей, удобных в применении для повышения комплаентности, с высоким уровнем безопасности и хорошей переносимостью.

В связи со сказанным выше обоснованным представляется изучение отечественного антибактериального препарата Минолексин® («АВВА РУС», Россия), капсулы для приема внутрь, содержащие 100 мг миноциклина — препарата из группы тетрациклинов[5]. К преимуществам препарата можно отнести следующие: более высокий антибактериальный эффект ввиду лучшего, в отличие от доксициклина, всасывания в ЖКТ и проникновения в ткани за счет более высокой (в 5 раз) липофильности; лучшее проникновение через утолщенный липидный слой мембран микроорганизмов; минимальные побочные эффекты в виде расстройств функции ЖКТ; минимальный риск формирования фоточувствительности кожи, отсутствие перекрестной резистентности с другими препаратами тетрациклиновой группы, показанной в ряде зарубежных исследований как *in vitro*, так *и in vivo* [15–17]. Актуальность изучения эффективности миноциклина при лечении ХЦ обусловлена и тем, что препарат эффективно работает в биопленках, образованных, в частности, микроорганизмами цервикальных биотопов: метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA), *Candida auris*, *Candida albicans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus gordonii*, *Actinomyces naeslundii*, *Parvimonas micra* [18].

1 Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: РОАГ; 2019.

2 Клинические рекомендации Минздрава России. Хламидийная инфекция. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/194_1 (дата обращения: 15.11.2023).

3 Клинические рекомендации Минздрава России. Урогенитальные заболевания, вызванные Mycoplasma genitalium. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_1 (дата обращения: 15.11.2023).

4 Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы. (Электронный ресурс.) URL: https://www.elevit.ru/sites/g/files/vrxlpx38816/files/2022-10/Воспалительные%20болезни%20шейки%20матки%2C.pdf. (дата обращения: 15.11.2023).

5 Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Минолексин® (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cccf5ba1-4b64-463a-a038-8133ace1a797 (дата обращения: 15.11.2023).

Цель исследования: оценить клиническую эффективность, безопасность терапии миноциклином и комплаентность пациенток с бактериально-ассоциированными ХЦ.

Материал и методы

Проведено многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование в параллельных группах в трех женских консультациях, медицинских центрах г. Екатеринбурга. Лабораторные исследования осуществлялись централизованно в лаборатории «СИТИЛАБ». Инструментальные исследования проводились на базе женских консультаций и медицинских центров.

По результатам обследования диагноз «хронический цервицит, ассоциированный с бактериальной инфекцией» поставлен 62 пациенткам, из которых 60 были включены в настоящее исследование. *Критерии включения*: возраст от 18 до 45 лет; рост, масса тела без ограничений; цитологически подтвержденный диагноз «хронический цервицит, ассоциированный с бактериальной инфекцией»; длительность заболевания от 1 до 3 мес.; отсутствие терапии до отбора в исследование в течение 1 мес.; раса, национальность, профессия, регион проживания — без ограничений; подписанное информированное согласие. *Критерии невключения*: беременность; лактация; наличие генитальных вирусных инфекций; нарушение гистоархитектоники шейки матки; наличие предраковой патологии шейки матки (неоплазии); наличие декомпенсированной экстрагенитальной и гинекологической патологии; отказ от информированного согласия; онкологическая патология гениталий; аллергическая реакция на компоненты препаратов. *Критерии исключения*: нарушение режима применения лекарственных препаратов; отказ от проведения запланированных по протоколу исследований, развитие аллергических реакций на лекарственные препараты, принимаемые в соответствии с протоколом исследования.

Обследование включало в себя: сбор анамнеза; анализ течения заболевания; общеклиническое исследование; pH-метрию влагалища; микроскопическое исследование мазков из влагалища и цервикального канала; ПЦР на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, на вирус папилломы человека, хламидийную, микоплазменную инфекцию из цервикального канала (согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России) — перед назначением и после проведенного лечения, а также цитоскрининг. Молекулярно-биологическое исследование вагинальной микробиоты осуществлялось методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием реагентов Фемофлор-13 (ООО «НПО ДНК-Технология»). Оценку микробиоценоза проводили согласно технологии по применению теста Фемофлор-13: нормоценоз (абсолютный нормоценоз) — вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90%, количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. — менее 10^4 гэ/мл; условный нормоценоз — вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90%, количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. — более 10^4 гэ/мл; умеренный (аэробный или анаэробный) дисбиоз — вариант биоценоза, при котором доля лактобактерий в его составе определялась в пределах 20–80% и была увеличена доля аэробов или анаэробов; выраженный (аэробный, анаэробный или смешанный) дисбиоз — вариант биоценоза, в составе которого доля аэробов или анаэробов была более 20%, а доля лактобактерий — менее 20% [19]. Инструментальное обследование включало в себя проведение кольпоскопии перед терапией и через 30 дней после ее начала.

Распределение пациенток в группы для назначения терапии проводилось рандомизированно — методом случайной выборки. В 1-ю группу вошла 31 пациентка, которым с 1-го дня после установления диагноза назначался антибактериальный препарат миноциклин (Минолексин®) по 100 мг 2 р/сут утром и вечером, независимо от приема пищи, в течение 10 дней + антимикотик-пребиотик Экофуцин® по 1 суппозиторию 1 р/сут интравагинально 6 дней для профилактики кандидозного вульвовагинита, начиная с 3-го дня антибиотикотерапии. Во 2-ю группу вошли 29 пациенток, которым также сразу после установки диагноза назначался препарат доксициклин 100 мг 2 р/сут 10 дней + антимикотик-пребиотик Экофуцин® по 1 суппозиторию 1 р/сут интравагинально 6 дней, начиная с 3-го дня антибиотикотерапии, для профилактики кандидозного вульвовагинита.

На протяжении всего периода лечения пациенткам давалась рекомендация воздерживаться от половых контактов. Контроль клинико-лабораторной эффективности осуществлялся через 10 дней от начала терапии, клинико-инструментальной эффективности — через 30 дней после начала терапии. Оценка переносимости лечения и комплаентности осуществлялась путем анкетирования пациенток по 5-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ): 1 балл означал плохую переносимость, 2 балла — хорошую ближе к плохой, 3 балла — хорошую, 4 балла — хорошую ближе к отличной, 5 баллов — отличную переносимость препарата. Для оценки профиля безопасности фиксировали все нежелательные явления (НЯ) на фоне применения терапии с их описанием.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 20.0. Качественные показатели представлены как n — число наблюдений, P — относительный показатель (%), m_p — ошибка репрезентативности относительного показателя. Статистическую значимость различий проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным значениям <0,05.

Результаты и обсуждение

На этапе включения в исследование в 24 (40,0±3,2%) наблюдениях жалобы отсутствовали. Остальные пациентки предъявляли жалобы, стандартные для проявлений воспалительного процесса репродуктивного тракта, включая патологические выделения из половых путей, кровомазание, зуд, жжение. Клиническая картина при осмотре в зеркалах характеризовалась патологическими выделениями из половых путей и гиперемией как цервикального (у 100% пациенток), так и вагинального эпителия у большинства пациенток — 33 (55,0±4,7%) и свидетельствовало о вовлечении влагалища в инфекционный процесс.

Оценка цервико-вагинального микробиоценоза по результатам теста Фемофлор-13 перед началом лечения демонстрировала доминирование умеренного и выраженного дисбиоза практически у всех пациенток со значительным преимуществом выраженного дисбиоза при сравнении с показателями «абсолютного нормоценоза», «условного нормоценоза» и «умеренного дисбиоза» (χ^2=12,821, p=0,0001; χ^2=12,821, p=0,0001; χ^2=10,429, p=0,0002 соответственно). Спектр микроорганизмов перед проведением лечения был представлен у абсолютного большинства пациенток ассоциациями микроорганизмов как анаэробных, так и аэробных, с доминированием аэробных, в соотношении 2:3. Доминирующим возбудителем была *Chlamidia trachomatis*, которая выявлялась у каждой третьей пациентки. В единичных случаях встречались возбудители микоплазменной (*Micoplasma genitalium*), трихомонадной и гонококковой инфекции. У всех пациенток до лечения в заключении цитолога отмечалась значительная неспецифическая воспалительная реакция в экзоцервиксе. По результатам кольпоскопии у всех пациенток имели место гиперемия экзоцервикса, расширенные сосуды, в 63% случаев на фоне эктопии шейки матки.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, соматической патологии, паритету, гинекологическим заболеваниям (миома, эндометриоз, синдром поликистозных яичников). Через 10 дней антибактериальной терапии почти все пациентки обеих групп не предъявляли жалоб, что значительно отличалось от результатов опроса до терапии. У единичных пациенток остались жалобы на выделения и кровомазание. Различия между 1-й и 2-й группами по параметрам «нет жалоб», «выделения», «кровомазание» оказались статистически незначимыми (χ^2=1,523, p=0,846; χ^2=1,835, p=0,952; χ^2=1,952, p=0,951 соответственно).

При осмотре после антибактериальной терапии гиперемия экзоцервикса и вагинального эпителия наблюдалась лишь в единичных случаях как в 1-й, так и во 2-й группе — 3,2±0,1% и 6,9±1,1% соответственно, что значимо меньше, чем до терапии (χ^2=13,274, p=0,0001), со статистически незначимыми межгрупповыми различиями. Выделения из цервикального канала практически не наблюдались в обеих группах в сравнении с осмотром до терапии (χ^2=14,823, p=0,0001; χ^2=12,491, p=0,002 соответственно).

В результате терапии Минолексином и доксициклином значительно возросло количество пациенток с нормоценозом (абсолютным и условным) (p=0,0001 и p=0,0002 для 1-й и 2-й группы соответственно), не выявлено пациенток с выраженным дисбиозом в обеих группах, умеренный дисбиоз обнаружен лишь в единичных наблюдениях (p=0,0001 и p=0,0001 в 1-й и 2-й группе соответственно). Однако межгрупповые различия оказались статистически значимыми по показателю «абсолютный нормоценоз» теста Фемофлор-13 (табл. 1).

Присутствие микроорганизмов после антибактериальной терапии было выявлено в единичных случаях в виде хламидийной инфекции после миноциклина и в значительно большем количестве после доксициклина, межгрупповые различия значимы (χ^2=11,276, p=0,00001). Количество пациенток со смешанной флорой в виде ассоциаций микроорганизмов значительно снизилось в обеих группах, более выраженно в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (χ^2=11,314, p=0,00001; χ^2=10,246, p=0,0001 соответственно) (табл. 2). Полученные результаты могут свидетельствовать о высокой эффективности миноциклина для эрадикации возбудителей урогенитального дисбиоза, что согласуется с данными ряда зарубежных исследований [18].

Доля пациенток с отсутствием клинических субъективных и объективных признаков ХЦ по данным осмотра, лабораторного и инструментального обследования при динамическом наблюдении (через 30 дней от начала терапии) составила абсолютное большинство, однако различающееся в группах. Так, в 1-й группе пациенток без субъективных и объективных признаков цервицита было 27 (87,1±8,2%). У 4 пациенток выявлены признаки метапластического эпителия по результатам кольпоскопии, с незначительной воспалительной реакцией (расширенные кровеносные сосуды) по данным цитологического исследования (нейтрофилы в небольшом количестве). Во 2-й группе пациенток без субъективных и объективных признаков цервицита было большинство — 19 (65,5±6,1%), однако это меньше, чем в 1-й группе (χ^2=11,235, p=0,0002), что свидетельствовало о более высокой клинической эффективности Минолексина.

Таблица 1. Встречаемость типов цервико-вагинального дисбиоза по тесту Фемофлор-13 до и после антибактериальной терапии в группах наблюдения

Table 1. Occurrence of cervical and vaginal dysbiosis types according to the Femoflor-13 test before and after antibacterial therapy in the follow-up groups

Результат теста Фемофлор-13 Femoflor-13 test results	До терапии Before therapy (n=60) (0)		После терапии / After therapy				p
			1-я группа / Group 1 (n=31) (1)		2-я группа / Group 2 (n=29) (2)		
	n	%	n	%	n	%	
Абсолютный нормоценоз Absolute normocenosis	2	3,3±0,2	5	16,2±1,1	3	10,3±1,1	p_{0-1}=0,0001 p_{0-2}=0,0001 p_{1-2}=0,0003
Условный нормоценоз Conditional normocenosis	2	3,3±0,2	25	80,6±7,5	24	82,8±7,9	p_{0-1}=0,0001 p_{0-2}=0,0001 p_{1-2}=0,0623
Умеренный дисбиоз Moderate dysbiosis	23	38,4±3,1	1	3,2±0,2	2	6,9±0,5	p_{0-1}=0,0001 p_{0-2}=0,0001 p_{1-2}=0,0814
Выраженный дисбиоз Severe dysbiosis	33	55,0±4,7	0	0	0	0	p_{0-1}=0,0001 p_{0-2}=0,0001

Таблица 2. Сравнительная характеристика спектра возбудителей до и после антибактериальной терапии в группах наблюдения

Table 2. Comparative characteristics of the pathogen spectrum before and after antibacterial therapy in the follow-up groups

Микроорганизмы Microorganisms	**До терапии** Before therapy (n=60) (0)		**После терапии** / After therapy				p
			1-я группа / *Group 1 (n=31) (1)*		***2-я группа*** / *Group 2 (n=29) (2)*		
	n	%	n	%	n	%	
Гонококки Gonococci	2	3,3±0,2	0	0	0	0	p_{0-1}=0,0001 p_{0-2}=0,0001
Трихомонады Trichomonas	2	3,3±0,2	0	0	0	0	p_{0-1}=0,0001 p_{0-2}=0,0001
Хламидии Chlamydia	16	26,6±1,8	1	3,2±0,2	5	17,2±1,2	p_{0-1}=0,0001 p_{0-2}=0,0001 p_{1-2}=0,0001
Микоплазмы Mycoplasma	2	3,3±0,2	0	0	0	0	p_{0-1}=0,0001 p_{0-2}=0,0001
Ассоциации микроорганизмов Microbial associations	38	63,5±5,7	5	16,1±1,1	9	31,03±2,7	p_{0-1}=0,0001 p_{0-2}=0,0001 p_{1-2}=0,0002

Через 30 дней после проведенного курса лечения у 28 (90,3±8,2%) пациенток 1-й группы в мазке на онкоцитологию отсутствовала воспалительная реакция. Во 2-й группе на этом же сроке отсутствие воспалительной реакции в мазке на онкоцитологию констатировали у 23 (79,3±7,1%) пациенток. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности обоих препаратов, однако разница между группами оказалась статистически значимой (χ^2=12,325, p=0,0002).

Через 30 дней после терапии оригинальный сквамозный эпителий выявлен у 27 (87,1±8,1%) пациенток 1-й группы и у 19 (65,5±5,8%) пациенток 2-й группы (χ^2=11,235, p=0,0002).

Доля пациенток с отличной и хорошей переносимостью (по ВАШ) в группе миноциклина составила 96,8±8,8%, в то время как в группе доксициклина — 82,9% (χ^2=12,382, p=0,0001). Полученные данные об отличной переносимости миноциклина совпадают с результатами зарубежных исследований по применению препарата в дерматовенерологии [20].

Пациентки 1-й группы отметили более высокую приверженность препарату (Минолексин®) по сравнению с пациентками 2-й группы (доксициклин), доля пациенток с оценкой 5 баллов в 1-й группе составила 80,6±7,2% (n=25), во 2-й — 62,1±5,5% (n=18) (χ^2=7,275, p=0,001).

Частота развития НЯ на фоне приема миноциклина не превышала 3,2% (единичные случаи головокружения, диспепсических расстройств и головной боли), что значительно отличалось от результатов приема доксициклина. В целом НЯ зарегистрированы у 3 (9,7±0,7%) пациенток 1-й группы и у 15 (51,7±4,8%) пациенток 2-й группы (χ^2=10,328, p=0,0001) (см. рисунок). Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата, все пациентки завершили исследование. Минимальное количество НЯ на фоне приема Минолексина с высокой приверженностью пациенток данной терапии соответствовало результатам ряда отечественных и зарубежных исследований по миноциклину [21, 22].

На фоне применения Экофуцина при антибактериальной терапии в обеих группах проявлений кандидозной инфекции не отмечалось.

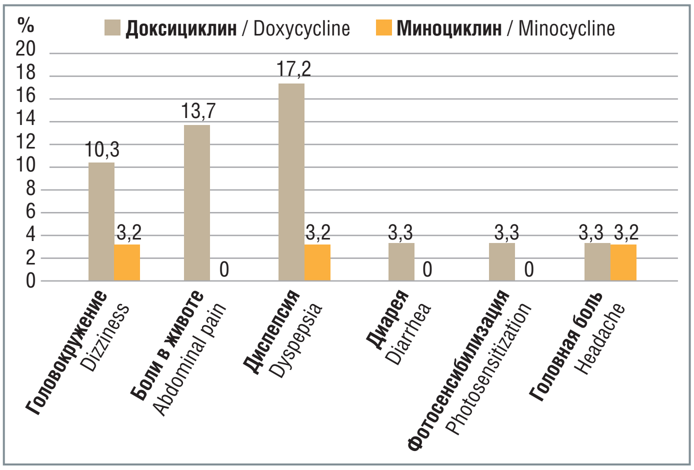

Рисунок. Спектр и частота развития НЯ на фоне приема миноциклина (n=31) и доксициклина (n=29)

Figure. Spectrum and frequency of adverse events during minocycline (n=31) and doxycycline (n=29) intake

Заключение

Учитывая, что миноциклин (Минолексин®) обладает рядом преимуществ — широким спектром действия, активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, хламидий, микоплазм, условно-патогенной флоры, низким уровнем резистентности микроорганизмов к нему, отсутствием перекрестной резистентности с другими препаратами тетрациклинового ряда, высокой липофильностью и высокими концентрациями в тканях, активностью в биопленках, возможностью назначения при почечной недостаточности (поскольку он выводится через гепатобилиарную систему и пищеварительный тракт), а также высокой клинической эффективностью с низким уровнем побочных эффектов и высокой приверженностью терапии, — данный системный антибиотик группы тетрациклинов может рассматриваться как препарат выбора для антибактериальной терапии пациенток с ХЦ. ▲

Литература / References

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М.; 2017.
[Adamyan L.V., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention: clinical recommendations (protocols for diagnosis and management of patients). M.; 2017 (in Russ.)].
2. Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
[Obstetrics: National guidelines. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.)].
3. Клиническое руководство по гинекологии. Под ред. Ю.Э. Доброхотовой. М.: ПрофМедПресс; 2022. [Clinical Guide to Gynecology. Dobrokhotova Yu.E., ed. M.: ProfMedPress; 2022 (in Russ.)].
4. Peipert J.F., Ness R.B., Soper D.E. et al. Association of lower genital tract inflammation with objective evidence of endometritis. Infect Dis Obstet Gynecol. 2000;8(2):83–87. DOI: 10.1002/(SICI)1098-0997(2000)8:2<83::AID-IDOG4>3.0.CO;2-4.
5. Lusk M.J., Garden F.L., Rawlinson W.D. et al. Cervicitis aetiology and case definition: a study in Australian women attending sexually transmitted infection clinics. Sex Transm Infect. 2016;92(3):175–181. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052332.
6. Gaydos C., Maldeis N.E., Hardick A. et al. Mycoplasma genitalium as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics. Sex Transm Dis. 2009;36(10):598–606. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181b01948.
7. Marrazzo J.M., Martin D.H. Management of women with cervicitis. Clin Infect Dis. 2007;44 Suppl 3:S102–110. DOI: 10.1086/511423.
8. Nugent R.P., Hillier S.L. Mucopurulent cervicitis as a predictor of chlamydial infection and adverse pregnancy outcome. The Investigators of the Johns Hopkins Study of Cervicitis and Adverse Pregnancy Outcome. Sex Transm Dis. 1992;19(4):198–202. DOI: 10.1097/00007435-199207000-00003.
9. Taylor S.N., Lensing S., Schwebke J. et al. Prevalence and treatment outcome of cervicitis of unknown etiology. Sex Transm Dis. 2013;40:379–385. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31828bfcb1.
10. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залесская С.А. Цервицит у беременных: комплексный подход к диагностике и терапии. Consilium Medicum. 2018;20(6):31–36. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.31-36.
[Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A. Cervicitis in pregnancy: a complex approach to diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2018;20(6):31–36 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.6.31-36.
11. Young C., Argáez C. Management and Treatment of Cervicitis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Sep 21. PMID: 30234930.
12. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б. и т. д. Новые антибактериальные средства в эпоху глобальной резистентности. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018;81(9):26–32.
[Kareva E.N., Serebrova S.Yu., Lazareva N.B. etc. New antibacterial agents in the era of global drug resistance. Experimental and clinical pharmacology. 2018;81(9):26–32 (in Russ.)].
13. Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Акушерство и гинекология. 2018;7:103–107. DOI: 10.18565/aig.2018.7.103-107.
[Kononova L.N., Kareva E.N. Local antibacterial therapy in the combination treatment of patients with HPV-associated diseases of the cervix uteri. Obstetrics and Gynecology. 2018;7:103–107 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2018.7.103-107.
14. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Кучеров В.А. и др. Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом. Проблемы репродукции. 2011;5:61–64.
[Oboskalova T.A., Kononova I.N., Kucherov V.A. et al. The effectiveness of complex therapy in patients with HPV-associated chronic cervicitis. Problemy reproduktsii. 2011;5:67–70 (in Russ.)].
15. Baldwin H. Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol. 2020;13(9):26–32. PMID: 33133338.
16. Reitzel R.A., Rosenblatt J., Gerges B.Z. et al. Minocycline-EDTA-Ethanol Antimicrobial Catheter Lock Solution Is Highly Effective In Vitro for Eradication of Candida auris Biofilms. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(4):e02146–19. DOI: 10.1128/AAC.02146-19.
17. Schmid J.L., Kirchberg M., Sarembe S. et al. In Vitro Evaluation of Antimicrobial Activity of Minocycline Formulations for Topical Application in Periodontal Therapy. Pharmaceutics. 2020;12(4):352. DOI: 10.3390/pharmaceutics12040352.
18. Kurakado S., Takatori K., Sugita T. Minocycline Inhibits Candida albicans Budded-to-Hyphal-Form Transition and Biofilm Formation. Jpn J Infect Dis. 2017;70(5):490–494. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2016.369.
19. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест «Фемофлор»): медицинская технология. М.; 2011.
[Sukhikh G.T, Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu. et al. Application of the real-time polymerase chain reaction method to assess the microbiocenosis of the urogenital tract in women (Femoflor test): medical technology. M.; 2011 (in Russ.)].
20. Zeicbner J. An Update on the Use of Minocycline for the Treatment of Acne. Pract Dermatol. 2020;1:60–61.
21. Иванцова Н.Л., Прохоров Д.В., Испирьян М.Б. и др. Миноциклин: клинико-фармакологические аспекты антибиотикотерапии у пациенток с угревой болезнью. Крымский терапевтический журнал. 2022;4:42–45.
[Ivantsova N.L., Prokhorov D.V., Ispiryan M.B. et al. Minocycline: clinical and pharmacological aspects of antibiotic therapy in patients with acne. Crimean therapeutic journal. 2022;4:42–45 (in Russ.)].
22. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016;74(5):945–73.e33. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — *д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2786-6181.*

Кононова Ирина Николаевна — *д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель директора ООО «МЦДПО»; 125424, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 73, оф. 252; ORCID iD 0000-0003-3483-9464.*

Карева Елена Николаевна — *д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.*

Шмакова Надежда Александровна — *врач акушер-гинеколог первой категории ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС»; 620027, Россия, г. Екатеринбург, ул. Большакова, д. 95; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.*

Грабан Ирина Владимировна — *врач акушер-гинеколог высшей категории ООО Медицинский центр «Эдельвейс»; 624000, Россия, г. Арамиль, ул. 1 Мая, д. 2а.*

Огурцова Татьяна Александровна — *акушер-гинеколог высшей категории ГБУЗ СО «ЕКПЦ»; 620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. Комсомольская, д. 9; ORCID iD 0000-0001-6180-0288.*

Контактная информация: *Кононова Ирина Николаевна, e-mail: irkonmed@mail.ru.*

Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *26.10.2023.*
Поступила **после рецензирования** *10.11.2023.*
Принята в печать *28.11.2023.*

ABOUT THE AUTHORS:
Yuliya E. Dobrokhotova — *Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2786-6181.*
Irina N. Kononova — *Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Deputy Director, LLC "Interregional Center for Continuing Professional Education"; office 252, 73, Volokolamskoe Hwy, Moscow, 125424, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3483-9464.*
Elena N. Kareva — *Dr. Sc. (Med.), Professor of the P.V. Sergeev Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.*
Nadezhda A. Shmakova — *obstetrician-gynecologist of the first category, LLC Medical Center "ANGIO LINE PLUS", 3, Bolshakova str., Yekaterinburg, 620027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.*
Irina V. Graban — *obstetrician-gynecologist of the highest category, LLC Medical Center "Edelweiss"; 3a, 1st of May str., Aramil, 624000, Russian Federation.*
Tatiana A. Ogurtsova — *obstetrician-gynecologist of the highest category, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; 9, Komsomolskaya str., Yekaterinburg, 620137, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6180-0288.*
Contact information: *Irina N. Kononova, e-mail: irkonmed@mail.ru.*
Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interest**.
Received *26.10.2023.*
Revised *10.11.2023.*
Accepted *28.11.2023.*