

## ТИОТРИАЗОЛИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САЛЬПИНГООФОРИТА

**Г. Гречканев**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
**Т. Мотовилова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Ю. Гаревская**<sup>2</sup>, **М. Чурикова**<sup>2</sup>, **Т. Бойченко**<sup>3</sup>,  
**Н. Никишов**<sup>4</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №29 Приокского района,  
Нижний Новгород

<sup>3</sup>ООО Медицинский центр «ДА ВИНЧИ», Ростов-на-Дону

<sup>4</sup>Региональный перинатальный центр, Медицинский институт  
Балтийского федерального университета им. И. Канта,  
Калининград

**E-mail:** grechkanev@nm.ru

*Описан опыт использования препарата Тиотриазолин в комплексной терапии сальпингоофорита. Получены убедительные данные о положительном воздействии Тиотриазолина на клиническое течение заболевания, показатели острой фазы воспалительного процесса, функциональное состояние печени.*

**Ключевые слова:** сальпингоофорит, Тиотриазолин, функция печени.

**В**оспалительные заболевания внутренних органов, в том числе органов малого таза (ВЗОМТ), сопровождаются в той или иной мере выраженным интоксикационным синдромом. Его основными клиническими проявлениями являются лихорадка или субфебрильная температура тела, общая слабость, снижение или отсутствие аппетита, плохое самочувствие. При значительной интоксикации у больного могут наблюдаться головная боль, тошнота, иногда рвота, судороги и бред. В тех случаях, когда интоксикация длится значительный промежуток времени, наблюдаются заметное снижение массы тела больного, анемия [1, 2].

Основой терапии воспалительных процессов любой локализации, в том числе и наиболее распространенной формы ВЗОМТ – острого сальпингоофорита (ОС), является антибактериальная терапия. Несмотря на постоянно обновляющийся и расширяющийся арсенал антимикробных препаратов, которые, безусловно, являются базисом противовоспалительного лечения, проблема лечения ОС до конца не решена. Более того, терапевтические меры, призванные обеспечить этиопатогенетически обоснованный подход, порой обуславливают полипрагмазию, аллергизацию и дополнительную нагрузку на системы детоксикации (в первую очередь – на печень, орган, ответственный за процессы детоксикации ксенобиотиков) [5]. Предотвращение этих неблагоприятных побочных эффектов является залогом осуществления полноценной программы базисной противовоспалительной терапии.

Нами изучена эффективность комплексного лечения ОС с применением препарата Тиотриазолин (ТТЗ) – оригинального антигипоксанта/антиоксиданта, антиоксидантный эффект которого связан с наличием в его молекуле тиольной группы, придающей всей молекуле высокие восстанавливающие свойства [6, 7]. С высокой антиоксидантной активностью препарата связаны и его выраженные гепатопротекторные свойства.

Обследованы 100 пациенток в возрасте от 19 до 39 лет с ОС или обострением хронического сальпингоофорита, получавших стационарное лечение в условиях ГБУЗ «Городская клиническая больница №29» Приокского района г. Нижний Новгород в 2011–2014 гг.

Обследование и лечение женщин производились с их добровольного информированного согласия в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993).

Исследование одобрено этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии Минздрава России (Протокол №2 от 18.02.13).

Отбор больных для исследования осуществлялся в соответствии с клиническими критериями включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

- наличие острого или обострения хронического сальпингоофорита;
- репродуктивный возраст.

Критерии исключения:

- период менопаузы;
- беременность, послеродовой период;
- наличие гнойных tuboовариальных опухолей, разлитой перитонит;
- тяжелая соматическая (в том числе онкологическая) патология.

Всем пациенткам назначали комплексное консервативное лечение в соответствии с современными рекомендациями: использовали антибиотики широкого спектра действия (чаще всего – цефалоспорины III поколения в сочетании с доксициклином). Инфузионная терапия осуществлялась с применением солевых растворов, кристаллоидов. Назначали нестероидные противовоспалительные и антигистаминные средства, препараты кальция. Витаминотерапия предусматривала назначение витаминов группы В, аскорбиновой кислоты. Для профилактики дисбактериоза использовали антимикотические препараты, эубиотики. Назначали препараты, улучшающие реологические свойства крови.

Больные были случайным образом разделены на 2 равные по численности группы, сопоставимые по основным признакам: возрасту, семейному положению, социальному статусу, образованию, гинекологической и соматической патологии.

В 1-ю группу вошли 50 пациенток, которым наряду с базисной противовоспалительной терапией в комплексное лечение включали антигипоксанта/антиоксиданта ТТЗ – регистрационный номер ЛСР-002170/10 (раствор) и ЛСР-002165/10 (таблетки).

ТТЗ применялся по ступенчатой схеме: в первые 5 сут в дозе 100 мг (4 мл 2,5% раствора) – внутривенно капельно в разведении на 100 мл физиологического раствора, а с 6-го по 21-й день от начала лечения – per os в виде таблеток по 600 мг/сут (по 2 таблетки 3 раза в день).

Во 2-й группе (n=50) проводилось только комплексное традиционное противовоспалительное лечение без ТТЗ.

Все пациентки подвергались комплексному динамическому клинико-лабораторному контролю. Контроль общего состояния пациенток на фоне лечения показал, что купирование болевого синдрома, нормализация температуры тела происходили в группах разными темпами. В частности, для установления нормотермии (рис. 1) в 1-й группе по-

надобилось  $7,0 \pm 0,3$  сут, во 2-й группе –  $10,2 \pm 0,2$  сут, т.е. на  $3,2 \pm 0,4$  сут больше ( $p < 0,5$ ).

При анализе динамики боли (рис. 2) выяснилось, что полное ее прекращение в 1-й группе произошло через  $8,1 \pm 0,3$  сут; во 2-й группе к 8-м суткам терапии жалобы на болевые ощущения продолжали предъявлять 10 (20%) пациенток, к 10-м суткам – 5 (10%). Полностью боли купировались у пациенток данной группы только через  $12,2 \pm 0,3$  сут.

Для оценки тяжести эндотоксемии используются как классические, так и относительно новые критерии [8]; при этом наиболее распространена в практике оценка СОЭ, уровня лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена. Оценка исходного уровня маркеров острого воспаления выявила их повышение относительно нормы, различия в группах отсутствовали (табл. 1).

Так, СОЭ в 1-й группе составила  $40,8 \pm 0,9$  мм/ч, во 2-й –  $39,8 \pm 0,2$  мм/ч ( $p > 0,05$ ), уровень лейкоцитов – соответственно  $19,3 \pm 0,5$  и  $19,4 \pm 0,4 \cdot 10^9/л$  ( $p > 0,05$ ), уровень СРБ –  $50,6 \pm 0,4$  и  $50,2 \pm 1,3$  мг/л ( $p > 0,05$ ), содержание фибриногена –  $4,9 \pm 0,1$  и  $4,6 \pm 0,3$  г/л ( $p > 0,05$ ).

На фоне комплексной противовоспалительной терапии динамика исследуемых показателей в 1-й группе была активной (см. табл. 1). В частности, СОЭ достоверно снизилась уже к моменту 1-го контрольного исследования в 1-й группе на  $32,5\%$  – до  $27,5 \pm 1,6$  мм/ч. Во 2-й группе достоверные изменения уровня СОЭ отсутствовали, наблюдалась лишь тенденция к его снижению, в результате этот показатель оказался

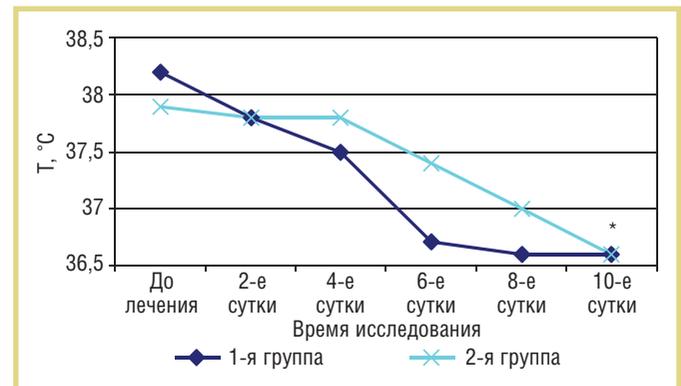


Рис. 1. Влияние разных методов лечения на температуру тела; здесь и на рис. 3–5: \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя 2-й группы с показателем 1-й группы



Рис. 2. Влияние разных методов лечения на болевой синдром

Таблица 1

**Влияние разных методов лечения на показатели острой фазы воспалительного ответа (M±m)**

Группы больных	СОЭ, мм/ч	Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	СРБ, мг/л	Фибриноген, г/л
1-я (n=50):				
до лечения	40,8±0,9	19,3±0,5	50,6±1,0	4,9±0,1
через 7 дней	27,5±1,6*	14,0±0,2*	44,0±0,5*	3,8±0,2*
после лечения	14,9±0,2*	9,0±0,3*	2,9±0,1*	3,0±0,2*
2-я (n=50):				
до лечения	39,8±0,2	19,4±0,4	50,2±1,3	4,6±0,3
через 7 дней	35,5±0,4*, **	17,3±0,3*	42,7±2,6	4,4±0,2
после лечения	20,2±0,2*, **	9,2±0,3*	12,5±0,1*, **	3,8±0,4*

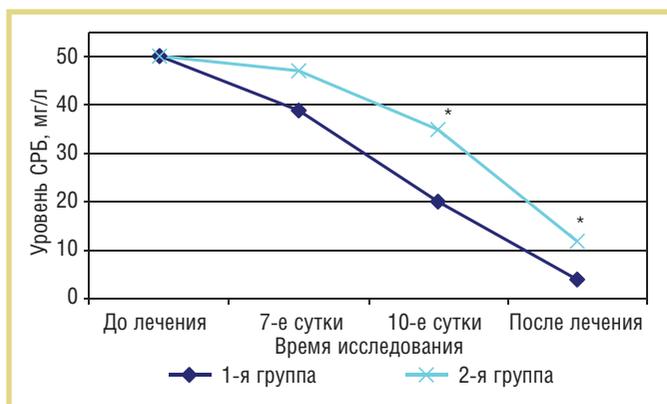
**Примечание.** Здесь и в табл. 2 – достоверность различий ( $p < 0,05$ ): \* – с исходным показателем; \*\* – с показателем 1-й группы.

достоверно выше, чем в 1-й группе. К окончанию лечения СОЭ достоверно снизилась по отношению к исходной в обеих группах, однако во 2-й группе ко времени окончания лечения СОЭ составила  $20,2 \pm 0,5$  мм/ч и была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в 1-й ( $14,9 \pm 0,2$  мм/ч), в которой она пришла к норме.

Аналогичную динамику продемонстрировал и лейкоцитоз, который достоверно уменьшился в 1-й группе к 1-му контрольному исследованию на 27,5% – до  $14,0 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , в то время как у пациенток 2-й группы значимых изменений показателя не наблюдалось.

К концу терапии количество лейкоцитов достоверно снизилось в обеих группах и не имело достоверных различий.

Уровень СРБ (рис. 3) также достоверно снизился уже к 7-му дню лечения в 1-й группе на 13,0% ( $p < 0,05$ ), в то вре-



**Рис. 3.** Влияние разных методов лечения на уровень СРБ в крови больных

Таблица 2

**Влияние разных методов лечения на показатели функции печени (M±m)**

Группа	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Общий белок, г/л
1-я (n=50):				
до лечения	42,0±0,6	47,9±0,7	23,9±0,3	62,3±1,7
через 7 дней	32,6±0,7*	38,5±0,3*	19,8±0,4*	69,0±0,9*
после лечения	14,9±0,5*	12,4±0,8*	12,5±0,6*	74,3±1,2
2-я (n=50):				
до лечения	43,1±0,5	47,5±1,0	23,6±0,4	64,9±0,8
через 7 дней	44,9±1,1**, **	47,1±0,4**, **	22,9±0,6*	60,1±0,3*, **
после лечения	32,2±1,3*, **	28,6±0,9*, **	18,5±0,3*, **	69,5±0,5*, **

мя как его изменения во 2-й группе достоверными не были. Кроме того, во 2-й группе по окончании терапии данный показатель составил  $12,5 \pm 0,1$  мг/л, что выше, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ).

Аналогичной оказалась динамика содержания фибриногена в крови. В 1-й группе оно снизилось через 1 нед лечения до  $3,8 \pm 0,2$  г/л, т.е. на 22,4%; во 2-й группе достоверного изменения его содержания за первые 7 дней лечения не произошло. По окончании лечения данный показатель пришел к норме у всех пациенток.

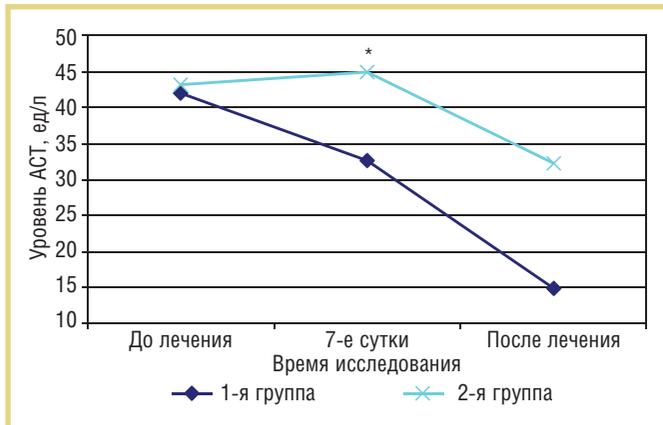
Достигнутый клинический результат характеризуется и общей длительностью стационарного лечения: в 1-й группе она составила  $13,5 \pm 0,2$  дня, во 2-й –  $16,3 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, динамика клинических проявлений и показателей острой фазы воспалительного ответа объективно свидетельствует о вкладе ТТЗ в купирование данного патологического процесса. Механизмы этого явления мы попытались раскрыть в нашем исследовании.

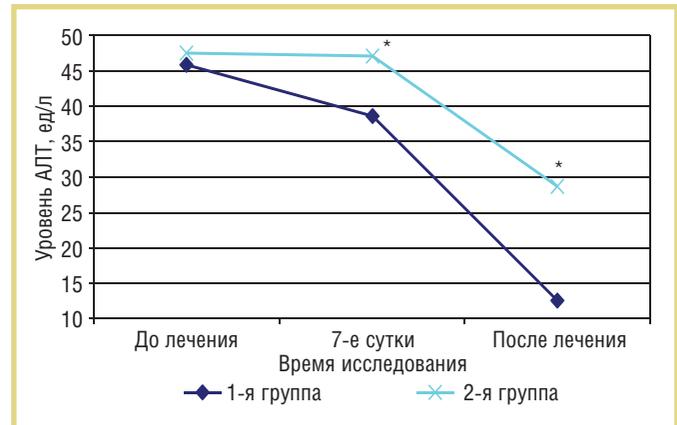
Как известно, ВЗОМТ являются мощными поставщиками эндогенно образующихся ксенобиотиков, что в сочетании с массивной антибиотикотерапией усугубляет состояние в первую очередь системы детоксикации детергентов, локализованной в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов [9]. В определенный момент компенсаторные механизмы, направленные на защиту клеток печени от повреждения, перестают быть достаточными, и естественные метаболические процессы все в большей мере сменяются на патобиохимические, приводящие к функциональным нарушениям, завершающимся процессами некролиза. По данному механизму развивается токсическое поражение печени, проявляющееся снижением ее функциональной активности, появлением маркеров цитолиза, холестаза, мезенхимально-воспалительных клеточных реакций [10]. В связи со сказанным мы контролировали показатели функции печени: активность трансаминаз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) и холестаза (уровень общего билирубина).

Выяснилось, что до начала лечения уровни АСТ, АЛТ и билирубина у всех пациенток, взятых в исследование, были повышены (табл. 2); в 1-й и 2-й группах уровни АСТ составляли соответственно  $42,0 \pm 0,6$  и  $43,1 \pm 0,5$  ед/л ( $p > 0,05$ ). К 7-м суткам терапии отмечено снижение уровня АСТ (рис. 4) в 1-й группе на 22,4% – до  $32,6 \pm 0,7$  ед/л, АЛТ – на 19,7% – до  $38,5 \pm 0,3$  ед/л ( $p < 0,05$  в обоих случаях); рис. 5.

Во 2-й группе достоверных изменений уровней обоих ферментов в течение 1-й недели лечения не было ( $p > 0,05$ ). По окончании лечения в обеих группах они снизились до нормативных значений, однако во 2-й группе оказались выше, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 4.** Влияние разных методов лечения на уровень АСТ в крови больных



**Рис. 5.** Влияние разных методов лечения на уровень АЛТ в крови больных

Первоначальные концентрации общего билирубина несколько превышали верхнюю границу нормы и составляли в 1-й и 2-й группах соответственно  $23,9 \pm 0,3$  и  $23,6 \pm 0,4$  мкмоль/л, что достоверно не различается ( $p > 0,05$ ). При 1-м контрольном исследовании достоверным оказалось снижение показателя только в 1-й группе – на 17,2% – до  $19,8 \pm 0,4$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе уровень билирубина имел тенденцию к снижению, однако оказался выше, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ).

После окончания полного курса терапии содержание билирубина пришло к норме в обеих группах, при этом оставаясь (см. табл. 2) во 2-й группе выше, чем в 1-й ( $p < 0,05$ ).

Уровень общего белка в группах первоначально не различался и составлял в 1-й группе  $62,3 \pm 1,7$  г/л, во 2-й –  $64,9 \pm 0,8$  г/л ( $p > 0,05$ ). При 1-м контрольном исследовании он в 1-й группе увеличился на 10,7% – до  $69,0 \pm 0,9$  г/л ( $p < 0,05$ ), во 2-й даже несколько снизился – до  $60,1 \pm 0,3$  г/л ( $p < 0,05$ ). По окончании лечения в 1-й группе произошел достоверный рост уровня общего белка на 16,2% – до  $74,3 \pm 1,2$  г/л ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе он также повысился, однако оказался ниже, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, использование ТТЗ в комплексном лечении ОС оказывает быстрое нормализующее влияние на функциональное состояние печени, о чем свидетельствует снижение активности трансаминаз, уровня общего билирубина и рост концентрации общего белка в крови.

Совокупность полученных данных позволяет считать обоснованным использование ТТЗ в комплексном лечении пациенток с ОС, а многогранные свойства препарата побуждают к поиску новых патогенетических механизмов его эффективности.

## Литература

1. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза // Гинекология. – 2006; 8 (4): 47–51.
2. Bourret A., Fauconnier A., Brun J. Management of uncomplicated pelvic inflammatory disease // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2012; 41 (8): 864–74.

3. Аксененко В.А., Лавриненко Е.Б., Яхья Ж.М. Профилактика репродуктивных потерь у женщин с воспалением придатков матки. Мать и дитя: матер. VI Регионального научного форума. Ростов-на-Дону, 2012; с. 130–1.

4. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Репродуктивный прогноз у больных с гнойными ВЗМОТ: проблемы и решения // Проблемы репродукции. – 2008; Спец. вып.: 290–1.

5. Гречканев Г.О., Чурикова М.С. Влияние препарата тиотриазолин на функциональную активность печени, ПОЛ и АОС у пациенток с ВЗМОТ, длительно получающих антибактериальную терапию // Поликлиника. – 2012; 4 (1): 67–70.

6. Ткачев А.В., Девликамова Т.А., Яндиева З.Х. и др. Оценка эффективности препарата Тиотриазолин у больных с алкогольным гепатитом // Поликлиника. – 2012; 1: 124–8.

7. Циркунов В.М. Фармакологические эффекты Тиотриазолина в гепатологической клинике // Рецепт. – 2008; 1: 69–74.

8. Баженова Л.Г., Шрамко С.В., Зорина Р.М. Острофазные белки как маркеры гнойно-некротической деструкции органов при воспалительных заболеваниях придатков матки. Мать и дитя: матер. II Регионального научного форума. Сочи, 2008; с. 125.

9. Кондранина Т.Г., Горин В.С., Молоткова Е.Д. и др. Воспалительный ответ и изменения гемостаза у больных с осложненными формами гнойных воспалительных заболеваний придатков матки. Мать и дитя: матер. IV Регионального научного форума. Екатеринбург, 2010; с. 148–9.

10. Bartlett E., Levison W., Munday P. Pelvic inflammatory disease // BMJ. – 2013; 346: 346.

## COMBINATION THERAPY FOR ACUTE SALPINGOOPHORITIS

**G. Grechkanev<sup>1</sup>**, MD; **T. Motovilova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences;

**Yu. Garevskaya<sup>2</sup>**; **M. Churikova<sup>2</sup>**; **T. Boichenko<sup>3</sup>**; **N. Nikishov<sup>4</sup>**, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>City Clinical Hospital Twenty-Nine, Prioksky District, Nizhny Novgorod

<sup>3</sup>OOO «DA VINCI» Medical Center, Rostov-on-Don

<sup>4</sup>Regional Perinatal Center, Medical Institute, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad

The paper describes the experience with Tiotriazoline in the combination therapy of acute salpingoophoritis. There is convincing evidence that the drug has a positive effect on the clinical course of the disease, the indicators of the acute phase of an inflammatory process, and the functional status of the liver.

**Key words:** acute salpingoophoritis, Tiotriazoline, liver function.