

Эмпирическая антимикробная терапия в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза

д.м.н. Т.Ю. Пестрикова, к.м.н. И.В. Юрасов, д.м.н. Е.А. Юрасова

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

По мнению ряда исследователей, терапия воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) должна быть разумно агрессивной и основанной преимущественно на назначении эмпирической антимикробной терапии препаратами с широким спектром действия [1–3]. Лечение ВЗОМТ необходимо начинать у сексуально активных женщин при наличии у них тазовых болей или болей внизу живота в сочетании с одним и более «минимальных критериев»: болезненные тракции шейки матки, болезненность при пальпации матки, болезненность при пальпации придатков, если других причин, кроме ВЗОМТ, выявить не удастся [5]. Трудности в диагностике возникают из-за того, что ВЗОМТ имеют полимикробную этиологию, спектр возбудителей достаточно стабилен, кроме того, существует определенная сложность забора материала для микробиологического изучения, поэтому рутинное микробиологическое исследование верхних отделов репродуктивного тракта при подозрении на ВЗОМТ не является целесообразным.

Спектр наиболее значимых микроорганизмов включает возбудителей инфекций, передаваемых половым путем: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, анаэробы и грамотрицательные аэробные палочки. Обязательным условием терапии является эффективность антибиотиков в отношении *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*, даже в случае отрицательных результатов бактериоскопического, бактериологического исследования, метода полимеразной цепной реакции материала из цервикального канала, поскольку не исключена вероятность присутствия этих микроорганизмов в вышележащих отделах женских половых органов [4, 6–8].

Перспективным является включение **азитромицина (Сумамеда)** в схемы лечения ВЗОМТ, поскольку этот препарат активен в отношении основных возбудителей. Кроме того, хорошо изучена способность азитромицина создавать высокие концентрации в органах репродуктивного тракта у женщин. При однократном пероральном приеме азитромицина в дозе 500 мг его C_{max} в плазме крови составляет 0,5 мг/л, а через 24 ч концентрация препарата в тканях женских половых органов достигает 1,44 мг/кг [9]. Клиническая и микробиологическая эффективность азитромицина при ВЗОМТ в комбинации с метронидазолом составляет 98,1 и 95,5% соответственно [10].

На основании вышеизложенного, целью нашего исследования было проведение анализа чувствительности микробной флоры цервикального канала шейки матки к антимикробным препаратам и анализа схем антимикробной терапии у пациенток с ВЗОМТ, госпитализированных в гинекологические стационары. Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что в рутинной клинической практике выполнение микробиологического или молекулярно-биологического исследования из верхних отделов женского репродуктивного тракта является неце-

лесообразным и проводится только с клиническим материалом из цервикального канала для выявления лейкоцитоза, гонококков, хламидий либо *M. genitalium*.

Материалы и методы исследования

В исследовании использовались данные ретроспективного анализа 884 историй болезни женщин с различными нозологическими формами ВЗОМТ, госпитализированных в гинекологические стационары. Кроме этого проведено изучение чувствительности микробной флоры цервикального канала к антибактериальным препаратам у 501 пациентки с ВЗОМТ, которые обратились амбулаторно к гинекологу с жалобами на патологические выделения из влагалища; боли ноющего характера внизу живота и в поясничной области; отсутствие беременности.

Верификация диагноза ВЗОМТ у пациенток была основана на данных клинического, лабораторного (бактериоскопическое, бактериологическое исследование, ПЦР-диагностика, анализы крови) и диагностического (УЗИ органов малого таза, компьютерная томография, лапароскопия с данными морфологического исследования) обследования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что все пациентки имели ВЗОМТ.

Бактериологический метод (тест-системы, посев на 5% кровяной питательный агар и среды накопления) включал качественное и количественное выделение и идентификацию микроорганизмов из отделяемого цервикального канала с целью определения их чувствительности к антибиотикам. У всех выделенных микробных агентов определяли чувствительность к антибиотикам с помощью диско-диффузионного метода. Исследование проводилось до начала приема антибактериальных препаратов. Кроме этого, учитывался интервал после приема антибиотиков (свыше 6 нед.).

Результаты проведенных исследований были подвергнуты методике статистической обработки с вычислением средней арифметической величины (M), средней арифметической ошибки (m) и достоверного различия между показателями (P) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты ретроспективного анализа используемой антимикробной терапии у пациенток с ВЗОМТ свидетельствуют о том, что в лечебных мероприятиях использовались различные группы антибиотиков.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, достоверно чаще ($p < 0,001$) других антимикробных препаратов использовались производные нитроимидазола, которые применялись у 762 (86,20±1,16%) пациен-

ток, всегда в комбинации с другими антимикробными препаратами. На втором месте по частоте использования были цефалоспорины, которые назначались 464 (52,49±1,68%) пациенткам, в комбинации с другими антимикробными препаратами. У 215 (24,32±1,44%) пациенток в комплекс антимикробных препаратов были включены тетрациклины, которые назначались в сочетании с цефалоспорины + производные нитроимидазола (15,61±1,22%), а также – с производными нитроимидазола (8,71±0,95%). По частоте использования тетрациклины занимали третье место.

173 (19,57±1,33%) пациенткам были назначены фторхинолоны. Фторхинолоны были назначены в сочетании с цефалоспорины (8,14±0,92%) и производными нитроимидазола (11,43±1,07%). По частоте применения фторхинолоны занимали четвертое место. На пятом месте по частоте назначения были макролиды (8,14±0,92%). Далее, по частоте убывания, применялись аминогликозиды (7,24±0,94%); полусинтетические пенициллины (6,33±0,82%) и ингибиторозащищенные пенициллины (5,66±0,78%). Макролиды, аминогликозиды и полусинтетические пенициллины применялись в сочетании с производными нитроимидазола.

Таким образом, в общей сложности β-лактамы антимикробные препараты (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины), которые были использованы у 570 (64,48±1,61%) пациенток, и препараты группы нитроимидазолов (77,83±1,40%) применялись достоверно чаще (p<0,001; p<0,001) других антимикробных средств у пациенток с ВЗОМТ.

В соответствии с результатами исследования, представленными в таблице 1, достоверно чаще (P<0,05) использовалась комбинация, сочетающая применение цефалоспоринов + производных нитроимидазола (20,36±1,35%). Далее по частоте использования следовали комбинации антимикробных препаратов, включающие применение цефалоспоринов + производные нитроимидазола + тетрациклины (15,61±1,22%), а также производных нитроимидазола + фторхинолоны (11,43±1,07%).

Сравнительный анализ эффектов различных комбинаций антимикробных препаратов (табл. 1) на микробный спектр показал, что наиболее распространенное сочетание β-лактамы антибиотиков (цефалоспорины, полусинтетические пенициллины), а также аминогликозидов с производными нитроимидазола и ингибиторозащищенными пенициллинами было назначено в общей сложности 360 (40,72±1,65%) пациенткам с ВЗОМТ.

Исследование микробного пейзажа из цервикального канала у пациенток с ВЗОМТ свидетельствует о том, что частота микробных ассоциаций при обследовании бактериологическим методом составила 29,94±2,05% (150 случаев). В микробные ассоциации входили *Ureaplasma urealyticum* – 42 (8,38±1,24%); *E.coli* – 36 (7,19±1,15%); *Candida albicans* – 32 (6,39±1,09%); *Staphylococcus haemolyticus* – 17 (3,39±0,81%) случаев.

Определение чувствительности микробной флоры цервикального канала к антимикробным препаратам у пациенток с хроническими ВЗОМТ представлено в таблице 2. Полученные результаты (табл. 2) показали, что у *E. coli haemolyticus* (грамотрицательные бактерии) выявлена высокая степень чувствительности к макролидам и фторхинолонам (норфлоксацин, офлоксацин) по сравнению с ингибиторозащищенными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат) и цефалоспорины (цефотаксим, цефоперазон). Полученная разница была достоверно значимой (p<0,001).

Из цефалоспоринов высокая чувствительность *E. coli haemolyticus* была выявлена к цефтазидиму (p<0,001).

У других представителей грамотрицательной флоры (*Klebsiella*, *Proteus Mirabilis*) высокая степень чувствительности была выявлена к норфлоксацину (p<0,001) и цефтазидиму (p<0,001). Кроме этого, высокая чувствительность у *E. coli Haemolyticus* (p<0,01) и *Klebsiella* (p<0,001) была отмечена к гентамицину.

Анализ чувствительности грамположительных кокков показал (табл. 2), что высокая чувствительность (более 50,0%), по сравнению с другими макролидами, к азитромицину отмечена у *Staphylococcus spp.* (p<0,05; p<0,001) и *Streptococcus spp.* (p<0,001; p<0,05).

Из грамположительных кокков наиболее высокая чувствительность (табл. 2) к фторхинолонам была отмечена у *Enterococcus faecalis* к моксифлоксацину: достоверно выше, чем у других фторхинолонов (p<0,001), а также у азитромицина (p<0,001).

Чувствительность *Staphylococcus spp.* (p<0,001) к офлоксацину была аналогичной, как и у макролидов, но наиболее высокой по сравнению с моксифлоксацином (p<0,01), спарфлоксацином (p<0,001), ципрофлоксацином (p<0,001).

Наиболее высокая чувствительность *Streptococcus spp.* к препаратам из группы фторхинолонов была зафиксирована к офлоксацину, но, тем не менее, данный показатель был достоверно ниже, чем у азитромицина (p<0,05).

Высокая чувствительность *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* была отмечена к амоксициллину/кла-

Таблица 1. Сравнительный анализ использования антимикробных препаратов у пациенток с ВЗОМТ в гинекологическом стационаре

Схемы антимикробной терапии	Число пациенток (n=884)
Цефалоспорины + производные нитроимидазола	190 (20,36±1,35%)
Цефалоспорины + фторхинолоны	72 (8,14±0,92%)
Производные нитроимидазола + фторхинолоны	101 (11,43±1,07%)
Производные нитроимидазола + тетрациклины	77 (8,71±0,95%)
Цефалоспорины + производные нитроимидазола + фторхинолоны	64 (7,24±0,94%)
Цефалоспорины + производные нитроимидазола + тетрациклины	138 (15,61±1,22%)
Полусинтетические пенициллины + производные нитроимидазола	56 (6,33±0,82%)
Ингибиторозащищенные пенициллины	50 (5,66±0,78%)
Аминогликозиды + производные нитроимидазола	64 (7,24±0,94%)
Макролиды + производные нитроимидазола	72 (8,14±0,92%)

вуланату. Данный показатель для *Staphylococcus spp.* был достоверно выше, чем у азитромицина ($p < 0,001$); джозамицина ($p < 0,001$); офлоксацина ($p < 0,001$). Чувствительность *Streptococcus spp.* к амоксициллину/кла-

вуланату была такой же высокой, как и к азитромицину, но достоверно превышала аналогичный показатель для джозамицина и других макролидов ($p < 0,001$); а также для офлоксацина и других фторхинолонов ($p < 0,001$).

Таблица 2. Чувствительность микробной флоры цервикального канала к антимикробным препаратам у пациенток с хроническими ВЗОМТ

Антибиотик	Грамотрицательные бактерии				Грамположительные кокки			Класс Mollicutes	
	<i>E.coli</i> (n=57)	<i>E.coli Haemoliticus</i> (n=49)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=10)	<i>Proteus Mirabilis</i> (n=10)	<i>Staphylococcus spp.</i> (n=105)	<i>Streptococcus spp.</i> (n=34)	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=23)	<i>Ureaplasma Urealiticum</i> (n=125)	<i>Mycoplasma Hominis</i> (n=16)
Макролиды									
Азитромицин	50 87,72±4,35%	38 77,55±5,96%	2 20,00%	2 20,00%	66 62,86±4,72%	27 79,41±6,93%	2 8,70%	72 57,60±4,42%	6 37,50±12,10%
Джозамицин	3 5,26%	34 69,39±6,58%	2 20,00%	–	70 66,67±4,60%	13 38,24±8,33%	15 65,22±9,93%	98 78,40±3,68%	13 81,25±9,76%
Кларитромицин	3 5,26%	–	–	–	16 46,67±4,87%	17 50,00±8,57%	–	–	–
Мидекамицин	–	–	–	–	–	–	–	21 16,80±3,34%	3 18,75%
Рокситромицин	–	1 2,04%	–	–	20 19,05±3,83%	4 11,76±5,52%	1 4,35%	–	–
Спирамицин	–	–	–	–	3 2,86%	–	–	96 76,80±3,78%	2 12,50%
Фторхинолоны									
Моксифлоксацин	19 33,33±6,24%	15 30,61±6,58%	4 40,00±15,49%	2 20,00%	16 46,67±4,87%	15 44,12±8,52%	21 91,30±5,86%	–	2 12,50%
Норфлоксацин	40 70,18±6,06%	39 79,59±5,76%	7 70,0±14,49%	10 100,0%	6 5,71±2,26%	4 11,76±5,52%	2 8,70%	–	–
Офлоксацин	8 14,04±4,60%	38 77,55±5,96%	–	3 30,00±14,49%	70 66,67±4,60%	19 55,88±8,52%	3 13,04±7,02%	61 48,80±4,47%	–
Спарфлоксацин	12 21,05±5,40%	13 26,53±6,31%	2 20,00%	2 20,00%	8 7,62±2,59%	4 11,76±5,52%	4 17,39±7,90%	–	–
Ципрофлоксацин	15 26,32±5,83	21 42,86±7,075	2 20,00%	5 50,00±15,81%	35 33,33±4,60%	9 26,47±7,57%	6 26,09±9,16%	–	–
Ингибиторозащитные пенициллины									
Амоксициллин/клавуланат	27 47,37±6,61%	10 20,41±5,76%	4 40,00±15,49%	3 30,00±14,49%	90 85,71±3,41%	32 94,12±4,03%	2 8,70%	–	–
Цефалоспорины									
Цефотаксим	14 24,56±5,70%	10 20,41±5,76%	–	–	3 2,86%	2 5,88%	–	–	–
Цефоперазон	–	–	–	–	3 2,86%	–	2 8,70%	–	–
Цефоперазон	3 5,26%	3 6,12%	–	–	–	–	–	–	–
Цефтазидим	17 29,82±6,06%	31 63,27±6,89%	8 80,00±12,65%	2 20,00%	3 2,86%	2 5,88%	2 8,70%	–	–
Цефтриаксон	–	–	–	–	–	2 5,88%	–	–	–
Полусинтетические пенициллины									
Ампициллин	–	3 6,12%	–	–	–	–	–	–	–
Оксациллин	3 5,26%	–	–	–	–	–	–	–	–
Тетрациклины									
Доксициклин	13 22,81±5,56%	3 6,12%	1 10,00%	–	30 28,57±4,41%	–	1 4,35%	90 72,00±4,016%	1 6,25%
Аминогликозиды									
Амикацин	6 10,52±4,06%	1 2,04%	1 10,00%	1 10,00%	–	–	–	–	–
Гентамицин	29 50,88±6,62%	23 46,93±7,13%	6 60,00±15,49%	–	23 21,90±4,04%	4 11,76±5,52%	2 8,70%	–	–

По данным наших исследований, чувствительность грамположительных кокков (табл. 2) к цефалоспоридам была достоверно низкой по сравнению с макролидами ($p < 0,001$); фторхинолонами ($p < 0,001$); ингибиторозащищенными пенициллинами ($p < 0,001$).

Изучая чувствительность представителей класса *Mollicutes* (табл.2), мы получили данные, свидетельствующие о том, что чувствительность *Ureaplasma urealyticum* была высокой к большинству макролидов, фторхинолонам, доксициклину.

Чувствительность *Mycoplasma hominis* (табл. 2) была достоверно высокой к джозамицину ($p < 0,001$) по сравнению с другими макролидами, фторхинолонами, доксициклином.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что наиболее высокая чувствительность у грамотрицательных бактерий, грамположительных кокков, представителей класса *Mollicutes* была отмечена к азитромицину и доксициклину по сравнению с другими группами антибактериальных препаратов. Полученные результаты следует учитывать при эмпирическом назначении антибактериальных препаратов, особенно в гинекологических стационарах у пациенток с острым течением или обострениями ВЗОМТ. В данных клинических ситуациях приоритетным является парентеральное назначение азитромицина с последующей коррекцией и подбором индивидуальной антимикробной терапии после получения результатов, определяющих чувствительность микробной флоры к антибиотикам.

Выводы

1. Отличительными особенностями ВЗОМТ являются полиэтиологичность и широкий спектр потенциальных воз-

будителей, что предопределяет две основные тенденции в проведении антибактериальной терапии – использование препаратов широкого спектра действия или комбинаций.

2. Оптимальная чувствительность грамотрицательных бактерий, грамположительных кокков, представителей класса *Mollicutes* отмечена к азитромицину (макролиды) и доксициклину.

3. Частота назначения макролидов ($8,14 \pm 0,92\%$) достоверно ниже ($p < 0,001$), чем β -лактамовых антибиотиков. Обоснованно более широкое применение азитромицина (Сумамеда) в схемах лечения ВЗОМТ.

Литература

1. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Петерсен; пер. с англ.; под общей ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козловой. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
3. Уткин Е.В. Клиника, диагностика и терапия воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии. – Кемерово: ИПП «Кузбасс», 2010. – 168 с.
4. Ушколова Е.А. Место азитромицина в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // Гинекология. – 2011. – № 3. – Т. 13. – С. 44 – 49.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // Morbidity and mortality Weekly Report. 2010. Vol. 59 (RR-12). P. 110.
6. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии // Гинекология. – 2011. – № 5. – Т. 13. – С. 23–26.
7. Sbib T.Y., Gaydos C.A., Rotbman R.E. Poor Provider Adherence to the Centers for Disease Control and Prevention Treatment Guidelines in US Emergency Department Visits With a Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease // Sex. Trans. Dis. 2011. Vol. 38(4). P. 299–305.
8. Jaiyeoba O., Lazenby G., Soper D.E. Recommendations and rationale for the treatment of inflammatory disease // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2011. Vol. 9 (1). P. 61–70.
9. McCarty J.M. Azithromycin (zithromax) // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 4. P. 215–220.
10. Sweet R.L. Treatment strategies for pelvic inflammatory disease // Expert. Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10. P. 823–837.



PMJ
105064 Москва: а/я 399,
postmaster@doctormedia.ru

тел. (495) 545-0980, факс (499) 267-3155

АНКЕТА НА БЕСПЛАТНОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ЖУРНАЛА

заполнять печатными буквами

Фамилия Имя Отчество _____

Ваша специальность _____

Должность _____

Место работы – полное название организации _____

Подразделение, отделение, кабинет _____

Рабочий адрес (индекс, почтовый адрес) _____

Домашний адрес (индекс, почтовый адрес) _____

Контактные телефоны _____

Адрес электронной почты _____