

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева О. В. // Фарматека. — 2010. — № 1. — С. 22—26.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 108 с.
3. Малюжинская Н. В., Гарина М. В., Шаталин А. В. // Вопр. совр. пед. — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 30—35.
4. Петров В. И., Малюжинская Н. В., Горбунов В. А. и др. // Астраханский мед. журн. — 2011. — № 1. — С. 89—96.
5. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children (2007). An Official ATS Workshop Report. — P. 1318—1323. — www.thoracic.org/statements/.
6. Bisgaard H., Szefler S. // *Pediatr Pulmonol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 723—728.
7. Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., et al. // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1096—1110.

8. Global Initiative for Asthma: Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Internet]. — 2009. — available from: www.ginasthma.org.

9. Martinez F. D., Godfrey S. // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59 (11). — P. 1000—1003.

10. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. — 2007. NIH Publication No. 07-4051.

## Контактная информация

**Вальмер Дарья Николаевна** — аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: valmer85@yandex.ru

УДК 615.035.1 — 616-022.7 — 618.12-022.2 — 618.12-002.1 — 618.14-002.2 — 618.14-002.1

## ДОЛГОСРОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

**Г. В. Ершов**

*Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД»,  
Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Проведено исследование долгосрочной клинической эффективности трех режимов эмпирической антибактериальной терапии, которые показали сходную эффективность. При этом ни один из рассмотренных режимов терапии не обеспечивает достижения идеальных результатов лечения.

*Ключевые слова:* воспалительные заболевания органов малого таза, эффективность антибактериальной терапии.

## LONG-TERM EFFICACY OF EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY OF PELVIC INFLAMMATORY DISEASES IN WOMEN

**G. V. Ershov**

A study of long-term clinical efficacy of three different empirical antimicrobial regimens of anti-inflammatory pelvic disease showed similar results. However, none of the recommended regimens insures ideal outcomes of therapy.

*Key words:* inflammatory diseases of pelvic organs, efficacy of antibacterial therapy.

Сравнительные исследования эффективности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), проводимые в различных регионах мира, призваны ответить на вопрос об оптимальной и доступной стратегии антимикробной терапии ВЗОМТ в данном регионе. Все эти исследования методически могут быть разделены на 2 группы. Первая, более многочисленная, объединяет исследования, выполненные на небольшом числе наблюдений, которое определяется возможностями участвующих лечебных учреждений и длительностью периода набора участников. В качестве конечных точек обыч-

но используются показатели, характеризующие краткосрочную эффективность терапии. Статистическая мощность подобных исследований обычно невысока или неопределенна. Выводы данных работ требуют осторожной интерпретации, что обусловлено ограничениями, связанными с дизайном исследования и объемом выборки.

Вторая группа представляет собой исследования долговременной эффективности антибактериальной терапии, длительность которых и объем выборки четко определены исходя из требований статистической мощности исследования и уровня предполагаемого выбо-

вания участников исследования. Результаты и выводы таких исследований представляют безусловный интерес и могут являться основанием для пересмотра существующих терапевтических подходов.

В качестве основного критерия для выбора оптимального режима эмпирической антибактериальной терапии ВЗОМТ все чаще рассматривается наличие надежных локальных данных об эпидемиологии специфических патогенов и уровне их антимикробной резистентности.

По данным Сехина С. В. (2002), на основании анализа 52 штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных у женщин, обратившихся с жалобами к дерматовенерологу или гинекологу в г. Смоленске, установлено, что большинство гонококков не чувствительны к пенициллину (69,2 % резистентных штаммов) и тетрациклин (90,4 % резистентных штаммов), но сохраняют хорошую чувствительность к спектиномицину (96,2 % чувствительных штаммов) и полную чувствительность к ципрофлоксацину, цефтриаксону и азитромицину (100 % чувствительных штаммов для каждого) [2]. Таким образом, сохранение чувствительности гонококков к цефалоспорином и спектиномицину позволяет по-прежнему рассматривать эти препараты в качестве «золотого стандарта» лечения гонококковой инфекции. Отсутствие роста резистентности гонококков к фторхинолонам в России сохраняет возможность применения этих препаратов в эмпирической антибактериальной терапии ВЗОМТ.

Изучению антимикробной резистентности *C. trachomatis* посвящено относительно небольшое число исследований. Rice R. J., et al. (1995) оценили чувствительность 45 клинических штаммов *C. trachomatis*, полученных у женщин с асимптоматическими гинекологическими инфекциями, слизисто-гнойным цервицитом и ВЗОМТ, к доксициклину, азитромицину, офлоксацину, клиндамицину. Все штаммы были чувствительны к доксициклину, триметоприму/сульфаметоксазолу, азитромицину, офлоксацину, клиндамицину и амоксициллину, что позволяет использовать эти антибиотики в качестве компонентов эмпирической антибактериальной терапии ВЗОМТ, высоко активных в отношении *C. trachomatis* [5].

Наиболее важными этиологическим агентами ВЗОМТ среди представителей анаэробов являются *Bacteroides* spp., включая *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* spp. и *Prevotella* spp. Несмотря на интенсивное применение, метронидазол и другие нитроимидазолы сохраняют высокую активность против 99 % грам-отрицательных анаэробных возбудителей [3]. Среди применяющихся в настоящее время фторхинолонов только моксифлоксацин демонстрирует значимую антианаэробную активность, ингибируя рост 83 % анаэробных возбудителей интра-абдоминальных инфекций [3]. Имеются данные о росте резистентности анаэробов к моксифлоксацину после начала широкого использования этого антибиотика в клинической практике [6].

Таким образом, среди антианаэробных препаратов только применение метронидазола и карбопенемов до настоящего времени не было ассоциировано со значительным ростом резистентности возбудителей.

Основные антибактериальные препараты, рекомендованные различными руководствами для эмпирической антибактериальной терапии ВЗОМТ, суммированы в табл. 1. Однако наиболее обоснованный выбор о целесообразности использования того или иного режима антибактериальной терапии можно сделать лишь на основе длительного мониторинга резистентности возбудителей ВЗОМТ в рамках отдельного региона или страны.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка долгосрочной эффективности трех режимов эмпирической антибактериальной терапии ВЗОМТ, отобранных по данным анализа международных рекомендаций по лечению заболевания и данных о региональной структуре возбудителей ВЗОМТ и профиле их антимикробной резистентности.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включались женщины, госпитализированные в гинекологическое отделение Отделенческой клинической больницы ст. Волгоград-1 с 2004 по 2006 гг., при соблюдении следующих условий:

- 1) возраст от 18 до 40 лет на момент обращения за медицинской помощью;
- 2) получение письменного информированного согласия на участие в исследовании;
- 3) диагноз ВЗОМТ основан на клинических и лабораторных признаках: болезненность внизу живота (в течение <30 дней); болезненность придатков при пальпации; болезненная экскурсия шейки матки; лейкоррея (преобладание лейкоцитов над эпителиальными клетками при микроскопии секрета, полученного с боковой стенки влагалища) или слизисто-гнойный цервицит; лейкоцитоз > 10 000 мм<sup>3</sup> / повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или уровня С-реактивного белка.

В сомнительных случаях диагноз ВЗОМТ подтверждался результатами ультразвукового исследования и лапароскопически.

В исследование не включались пациенты при наличии следующих состояний / заболеваний: беременность; прием антибактериальных средств в течение предшествующих 7 дней (допускалось участие в исследовании женщин с длительностью предшествующей антибактериальной терапии ≤1 суток); наличие других заболеваний, требующих назначения антибактериальных препаратов; иммуносупрессивные состояния (химиотерапия, прием системных стероидов >14 дней, ВИЧ-инфекция, нейтропения <1500 мм<sup>3</sup>); тяжелое течение ВЗОМТ, при котором мог наступить летальный исход в течение ближайших 48 часов; медицинский аборт,

## Основные антибактериальные средства, входящие в рекомендации по эмпирической терапии ВЗОМТ

Антибактериальный препарат	Возможность использования при ВЗОМТ
Цефокситин Цефотетан	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i></li> <li>– не активен в отношении <i>C. trachomatis</i></li> <li>– умеренная активность в отношении анаэробов (у цефокситина)</li> <li>– широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ</li> </ul>
Цефтриаксон	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i></li> <li>– не активен в отношении <i>C. trachomatis</i> и анаэробов</li> <li>– широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ</li> </ul>
Офлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> (за исключением QRNG)</li> <li>– активен в отношении <i>C. trachomatis</i></li> <li>– не обладает анти-анаэробной активностью</li> <li>– широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ</li> </ul>
Левифлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> (за исключением QRNG)</li> <li>– активен в отношении <i>C. trachomatis</i></li> <li>– не обладает анти-анаэробной активностью</li> <li>– широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ</li> <li>– может применяться однократно</li> </ul>
Ципрофлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> (за исключением QRNG)</li> <li>– недостаточно активен в отношении <i>C. trachomatis</i></li> <li>– неактивен в отношении анаэробов</li> <li>– широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ</li> </ul>
Моксифлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> (за исключением QRNG)</li> <li>– активен в отношении <i>C. trachomatis</i></li> <li>– обладает анти-анаэробной активностью</li> <li>– широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ</li> <li>– может применяться однократно</li> </ul>
Доксициклин	<ul style="list-style-type: none"> <li>– значимая активность только в отношении <i>C. Trachomatis</i></li> </ul>
Клиндамицин	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении анаэробов (рост резистентности ?)</li> <li>– активен в отношении грам-положительной флоры</li> <li>– активен в отношении <i>C. trachomatis</i> (только при в/в введении?)</li> </ul>
Метронидазол	<ul style="list-style-type: none"> <li>– высоко активен в отношении анаэробов</li> <li>– нет значимой активности в отношении других возбудителей</li> </ul>
Азитромицин	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении <i>C. trachomatis</i></li> <li>– роль в отношении других возбудителей ВЗОМТ?</li> </ul>
Ампициллин / сульбактам	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i></li> <li>– неактивен в отношении <i>C. trachomatis</i></li> <li>– обладает умеренной анти-анаэробной активностью</li> <li>– широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ</li> </ul>
Ампициллин / клавуланат	<ul style="list-style-type: none"> <li>– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i></li> <li>– неактивен в отношении <i>C. trachomatis</i></li> <li>– обладает умеренной анти-анаэробной активностью</li> <li>– широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ</li> </ul>

роды или гинекологические операции в течение предшествующих 14 дней; тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут влиять на оценку результатов лечения; подозрение на наличие или наличие тубоовариального абсцесса или других состояний, требующих оперативного лечения; ранее перенесенная гистерэктомия или двусторонняя сальпингоэктомия; наличие аллергии к любому из исследуемых антибактериальных средств; одновременное использование других исследуемых препаратов; неблагоприятные социальные условия / высокая вероятность некомплаентности пациента.

Замена стартовой терапии проводилась в следующих случаях:

- при отсутствии очевидного ответа на проводимую антибактериальную терапию в течение 48 часов;
- в случае получения результатов бактериологического исследования, свидетельствующего о том, что причинно-значимый возбудитель резистентен к назначенному антибактериальному средству;
- при развитии выраженных нежелательных явлений, по мнению врача связанных с назначенными антимикробными препаратами [1];
- по требованию пациента (необходимость замены антибиотиков вследствие развития беспокоящих пациента нежелательных явлений, мало значимых с медицинской точки зрения и др.).

В случае неэффективности выбранного режима производилась его замена на основании данных начального бактериологического исследования. При отсутствии подобных данных в качестве эмпирического режима использовалась комбинация имепенема/циластина с доксициклином. При подозрении на наличие метициллин-резистентных стафилококков дополнительно назначался ванкомицин.

Пациентки были распределены в одну из 3 групп.

Всем больным выполнялось определение уровня С-реактивного белка и проводилось бактериологическое исследование, направленное на выявление этиологически значимого возбудителя ВЗОМТ. При наличии выпота в брюшную полость, по данным трансвагинального ультразвукового исследования, больным проводилась пункция Дугласового пространства для получения биологического образца для анализа. При отсутствии выпота для бактериологического исследования использовался материал, полученный из цервикального канала.

В качестве главной конечной точки, свидетельствующей о краткосрочной эффективности антибактериальной терапии, был выбрана оценка по шкале «выздоровление / улучшение / отсутствие эффекта» на 30-е сутки после начала антибактериальной терапии. Под «выздоровлением» понималось полное исчезновение симптомов (болезненности внизу живота, нормализация температуры тела) и признаков заболевания (увеличения и болезненности придатков матки; болезненности при тракциях шейки матки; патологических выделений из половых путей), а также нормализация / восстановление исходных лабораторных показателей. Под «улучшением» понималось значительное уменьшение тяжести симптомов и клинических признаков болезни, выявление тенденции к нормализации большинства клинически значимых лабораторных показателей. Под «отсутствием эффекта» понималось отсутствие очевидного уменьшения выраженности клинических симптомов и признаков заболевания, прогрессирование ВЗОМТ, а также развитие ситуаций, требующих хирургического лечения заболевания или его осложнений.

Предполагалось длительное (минимум в течение одного года) наблюдение за женщинами, перенесшими ВЗОМТ, с целью оценки долгосрочной эффективности проведенной антибактериальной терапии. В качестве конечных точек, характеризующих долгосрочную эффективность, использовались:

- частота наступления беременности (основной параметр интереса);
- частота развития бесплодия (определяемого как отсутствие наступления беременности в течение года при ведении регулярной половой жизни и отсутствии контрацепции);
- частота развития синдрома хронических тазовых болей (определяемого как наличие двух и более эпизодов абдоминальных болей без установленной причины в течение 6 месяцев);
- частота рецидива ВЗОМТ.

Учитывая современные рекомендации по лечению ВЗОМТ, а также полученные региональные данные о структуре и профиле резистентности возбудителей ВЗОМТ, в качестве режимов эмпирической антибактериальной терапии были выбраны:

– Группа 1 (К-Г-Д): клиндамицин (по 900 мг в/в 3 раза в день до наступления клинического эффекта, далее по 450 мг внутрь 4 раза в день) + гентамицин (2 мг/кг — начальная доза, далее 1,5 мг/кг 3 раза в день в/м) в течение 7 дней) + доксициклин (по 100 мг внутрь 2 раза в день в течение 14 дней).

– Группа 2 (О-М): офлоксацин в/в (по 400 мг 2 раза в день) + метронидазол в/в (по 500 мг 3 раза в день) до достижения клинического эффекта, далее — внутрь в прежних дозах до общей длительности лечения, равной 14 дням.

– Группа 3 (М): моксифлоксацин (по 400 мг в/в 1 раз в день до наступления клинического эффекта, далее 400 мг внутрь 1 раз в день до 10 дней).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 212 участников. В группу 1 было отнесено 70 пациентов, в группу 2 и 3 — по 71 больной. Эти участники составили когорту больных, в которой оценивалась краткосрочная эффективность антибактериальной терапии.

В целом все рассматриваемые режимы продемонстрировали достаточно высокую краткосрочную эффективность, которая не различалась между группами.

Средний период наблюдения после эпизода антибактериальной терапии ВЗОМТ составил 12,1 месяца (от 7 до 16 месяцев), данный показатель был сходен во всех трех группах. Этот период является минимальным для оценки долговременных исходов лечения ВЗОМТ и несколько короче традиционно используемых в крупномасштабных клинических исследованиях (2—3 года).

Основным показателем, свидетельствующим о сохранении репродуктивной функции женщины, является частота наступления и исход беременности. В сформированных группах около 17 % пациенток (12—15 человек) планировали беременность в течение первого года после завершения лечения ВЗОМТ (однако часть больных на момент начального осмотра соответствовало критерию «бесплодие» — 1 год и более отсутствия беременности при отсутствии контрацепции). Кроме того, вследствие изменения репродуктивных планов, а также неадекватных мер контрацепции у значительного числа женщин, можно было ожидать наступления беременности еще у 10—15 % участников исследования. К сожалению, ограниченная длительность периода наблюдения не позволяет детально оценить исходы беременностей, большинство из которых сохранялось к моменту проведения статистической обработки.

Всего было зарегистрировано 28 случаев беременности (15,8 % всех женщин, сохранившихся под наблюдением).

нием к концу 1-го года исследования). Частота беременностей не различалась в сформированных группах (от 14 до 18 %). Сходным также было число женщин, которые соответствовали критериям бесплодия — от 6 до 8 в каждой группе. Обращает на себя внимание, что данный показатель не увеличился по сравнению с исходным уровнем, составившим 13—15 %.

Учитывая ограниченный период наблюдения и небольшой объем выборки в период отсроченного наблюдения за эффективностью лечения ВЗОМТ, корректный анализ других показателей («время до наступления беременности», «исходы беременности») не представлялся возможным.

Вторая выбранная конечная точка, отражающая эффективность длительного лечения ВЗОМТ — частота «хронических тазовых болей» — также достоверно не различалась между группами. Частота встречаемости данного синдрома, определенного как «наличие 2 и более эпизодов абдоминальных болей без установленной причины в течение 6 месяцев», варьировала в диапазоне 28—38 %.

Также не было выявлено различий между группами по частоте случаев рецидива ВЗОМТ (по данным опроса участников исследования), а также по числу женщин, соответствующих критерию бесплодия (табл. 2).

В целом, при долговременном наблюдении за эффективностью антибактериальной терапии ВЗОМТ не было выявлено достоверных различий между группами. Это может быть связано как с реальной эквивалентностью изучаемых режимов антибактериальной терапии, так и с ограничениями самого исследования (в частности, относительно небольшой длительностью наблюдения и ограниченным объемом выборки).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о сходной эффективности 3 использованных режимов антимикробной терапии. При этом ни один из рассмотренных режимов терапии не обеспечивает достижения идеальных результатов лечения. Так, по меньшей мере, у 10 % женщин развивается бесплодие, около трети беспокоят хронические тазовые боли, зарегистрирована достаточно высокая частота рецидивов воспалительных заболеваний органов малого таза. Все это может быть связано как с недостаточно высокой эффективностью рассматриваемых режимов антимикробной терапии, так и с тем фактом, что данные осложнения могли возникнуть во время предшествующих эпизодов ВЗОМТ либо до момента обращения за медицинской помощью.

Таблица 2

**Показатели, характеризующие долгосрочную эффективность антибактериальной терапии у больных ВЗОМТ**

Показатели	Группа 1 К+Г+Д (n = 59)		Группа 2 О+М (n = 57)		Группа 3 М (n = 61)	
	n	%	n	%	n	%
Длительность периода наблюдения, мес	13,2 ± 1,4		11,8 ± 1,7		12,3 ± 1,6	
Наступившая беременность	8	14,0	9	15,2	11	18,0
Бесплодие	6	10,5	7	11,9	8	13,1
Рецидив ВЗОМТ (по оценке пациентов)	10	14,2	11	15,5	12	16,9
Синдром хронических тазовых болей:	24	34,2	27	38,0	20	28,1
Легкий	6	8,6	8	11,3	5	7,0
Умеренный	8	11,3	11	15,4	9	12,7
Тяжелый	10	14,3	8	11,3	6	8,5

## ЛИТЕРАТУРА

- Петров В. И., Смусева О. Н., Соловкина Ю. В. // Профилактическая и клиническая медицина. — 2011. — № 3 (40). — С. 73—76.
- Сехин С. В. Оптимизация диагностики и антибактериальной терапии гонореи у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25, 14.00.01 / Смоленск. — 2002. — 23 с.
- Behra-Miellet J., Dubreuil L., Jumas-Bilak E. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2002. — Vol. 20 (5). — P. 366—374.
- Joesoef M. R., Knapp J. S., Idajadi A., et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1994. — Vol. 38 (11). — P. 2530—2533.

- Rice R. J., Bhullar V., Mitchell S. H., et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1995. — Vol. 39 (3). — P. 760—762.
- Snydman D. R., McDermott L., Cuchural G. J., et al. // Clin. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 23. — P. 554.

## Контактная информация

**Ершов Георгий Владимирович** — к. м. н., заслуженный врач РФ, зав. гинекологическим отделением НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД», e-mail: ershovgw@yandex.ru