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

КРАТКОСРОЧНАЯ 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 краткосрочной клинико-лабораторной эффективности и безопасности трех режимов эмпирической антибактериальной терапии, которые продемонстрировали высокую клиническую эффективность, которая не различалась между группами.

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

THE SHORT-TERM EFFICACY OF EMPIRICAL ANTIMICROBAL THERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES OF PELVIC ORGANS IN WOMEN

G. V. Ershov

The study of short-term clinical and laboratory efficacy and safety of three different empirical antimicrobial regimens of treatment of inflammatory diseases of pelvic organs is carried out. The results of study show high and equivalent clinical efficacy of all antimicrobial regimens.

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

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 тетрациклину (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) [1]. Таким образом, сохранение чувствительности гонококков к цефалоспоринам 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 асимптоматичными 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* [4].

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 [2]. Среди применяющихся в настоящее время фторхинолонов только моксифлоксацин демонстрирует значимую антианаэробную активность, ингибируя рост 83 % анаэробных возбудителей интра-абдоминальных инфекций [2]. Имеются данные о росте резистентности анаэробов к моксифлоксацину после начала широкого использования этого антибиотика в клинической практике [5].

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

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка краткосрочной эффективности и безопасности 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, госпитализированнные 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.

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^3 / повышение СОЭ или уровня С-реактивного белка.

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

В исследование не включались пациентки 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; тяжелое течение ВЗОМТ, при котором мог наступить летальный исход в течение ближайших 48 часов; медицинский аборт, роды или гинекологические операции в течение предшествующих 14 дней; тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут влиять на оценку результатов лечения; подозрение на наличие или наличие 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;

– по требованию пациента (необходимость замены антибиотиков вследствие развития беспокоящих пациента нежелательных явлений, мало значимых с медицинской точки зрения и др.).

Предполагалось проведение ступенчатой (в/в — пероральной) терапии, при этом перевод на пероральный режим планировался спустя 48—72 часа после начала лечения. В случае неполного ответа, врач имел возможность продолжить внутривенное назначение антимикробных средств до 5 дней включительно. 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 метициллинрезистентных стафилококков дополнительно назначался ванкомицин.

Больные ежедневно регистрировали все нежелательные явления (НЯ) в течение первых 10 дней лечения. Выраженность каждого НЯ оценивалась с помощью трехбалльной шкалы:

– легкое НЯ (не влияет на повседневную активность);

– умеренное НЯ (оказывает влияние на самочувствие и повседневную активность, не требует назначения лечения / отмены проводимой терапии);

– тяжелое НЯ (препятствует нормальной активности, требует назначения лечения / отмены проводимой терапии).

Оценивалось наличие причинно-следственной связи между развитием каждого НЯ и назначенной эмпирической антибактериальной терапией.

Всем больным выполнялось определение уровня С-реактивного белка и проводилось бактериологическое исследование, направленное на выявление этиологически значимого возбудителя ВЗОМТ. Для получения биологического образца для анализа использовался материал, полученный при пункции Дугласового пространства, или 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, прогрессирование ВЗОМТ, а также развитие ситуаций, требующих хирургического лечения заболевания или его осложнений.

В качестве дополнительных конечных точек, свидетельствующих об эффективности терапии, использовались:

– процент больных, которым потребовалась замена стартового режима эмпирической антибактериальной терапии ВЗОМТ вследствие любой причины (неэффективности или развития нежелательных явлений);

– процент больных, у которых отмечался хотя бы один симптом, расцененный участником как тяжелый (степени «3»), через 48 часов после начала антибактериальной терапии;

– процент больных, у которых развилось тубоовариальное образование или другое состояние, требующие хирургического лечения, в течение 30 дней после начала терапии;

– процент больных, у которых развились нежелательные явления (любые, оцененные больным как тяжелые, расцененные врачом как связанные с изучаемым режимом антибактериальной терапии). Отдельно оценивалось выбывание больных с исследуемых режимов антибактериальной терапии вследствие развития НЯ.

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 пациентке. У всех больных, включенных в исследование, был взят материал для бактериологического исследования (табл. 1).

Результаты, полученные при оценке краткосрочной эффективности и безопасности эмпирической антибактериальной терапии ВЗОМТ, представлены в табл. 2—6.

Таблица 1

Биологические образцы, использовавшиеся для бактериологического исследования у больных с ВЗОМТ

Биологические образцы	Группа 1 (К+Г+Д) *N* = 70		Группа 2 (О+М) *N* = 71		Группа 3 (М) *N* = 71		Всего *N* = 212	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Из цервикального канала	59	84,3	56	80,0	62	87,3	177	83,5
Из полости матки	7	10,0	9	12,6	4	5,6	20	9,4
Полученные при пункции Дугласова пространства	4	5,7	6	8.5	5	7,0	15	7,1
Полученные при оперативном вмешательстве	0	0,0	1	1,4	0	0,0	1	0,5

Примечание. У одной пациентки из группы 2 было взято два образца на бактериологическое исследование (образец из цервикального канала и, позднее, интраоперационный материал).

Таблица 2

Структура возбудителей ВЗОМТ у больных, участвующих в исследовании, по данным бактериологического исследования

Показатели	Группа 1 (К+Г+Д) *N* = 70		Группа 2 (О+М) *N* = 71		Группа 3 (М) *N* = 71		Всего *N* = 212	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Возбудитель не выявлен	50	71,4	43	60,6	46	64,8	139	65,6
Enterobacteriacea	11	15,7	13	18,3	16	22,5	40	18,8
Enterococcus	2	2,9	5	7,0	3	4,2	10	4,7
Staphylococcus spp.	3	4,3	4	5,6	1	1,4	8	3,8
Streptococcus spp.	2	2,9	1	1,4	2	2,8	5	2,3
Анаэробы	2	2,9	6	8,4	3	4,2	11	5,2

Примечание. У одной больной из группы 2 было выделено два возбудителя (*Enterobacteriacea* + *Staphylococcus* spp.), расцененных как этиологически значимые.

Таблица 3

Оценка эффективности лечения при использовании изучаемых режимов эмпирической антимикробной терапии

Эффективность лечения	Группа 1 К+Г+Д (*N* = 70)		Группа 2 О+М (*N* = 71)		Группа 3 М (*N* = 71)	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Клиническая (экспертная) оценка эффективности лечения						
На 3-и сутки лечения:						
Выздоровление	24	34,3	29	40,8	25	35,2
Улучшение	45	64,3	42	59,2	45	63,4
Отсутствие эффекта	1	1,4	0	0,0	1	1,4
На 10-е сутки лечения:						
Выздоровление	46	65,7	48	67,6	51	71,8
Улучшение	23	32,9	21	29,6	20	28,2
Отсутствие эффекта	1	1,4	1	1,4	0	0,0
На 30-е сутки лечения:						
Выздоровление	67	95,7	69	97,1	67	94,4
Улучшение	3	4,3	2	2,9	4	5,6
Отсутствие эффекта	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Микробиологическая оценка эффективности лечения на 30-е сутки						
Эрадикация / предполагаемая эрадикация возбудителя	69	98,6	70	98,6	71	100,0
Сохранение возбудителя	1	1,4	1	1,4	0	0,0

Таблица 4

Процент больных, развивших нежелательные явления, с момента назначения первой дозы изучаемой эмпирической антибактериальной терапии до 30 дня

Показатели	Группа 1 К+Г+Д (*N* = 70))		Группа 2 О+М (*N* = 71)		Группа 3 М (*N* = 71)	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Число больных с по меньшей мере одним НЯ*	16	22,8	11	15,5	9	12,7
Инфекции	5	7,1	3	4,2	2	2,8
Кандидоз	5	7,1	3	4,2	2	2,8
Нарушения нервной системы	3	4,3	6	8,5	5	5,6
Головная боль	2	2,9	3	4,2	2	2,8
Головокружение	0	0,0	2	2,8	1	1,4
Бессоница	0	0,0	1	1,4	2	1,4
Сонливость	1	1,4	2	2,8	1	1,4
Гастро-интестинальные нарушения	10	14,3	3	4,2	2	2,8
Анорексия	1	1,4	1	1,4	0	0,0
Боль в животе	2	2,9	1	1,4	0	0,0
Тошнота	5	7,1	2	4,2	2	2,8
Рвота	3	4,3	2	2,8	1	1,4
Диарея	4	5,7	2	2,8	2	2,8
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	2	2,9	1	1,4	0	0,0
Сыпь	2	2,9	1	1,4	0	0,0
Нарушения костно-мышечной и соединительной ткани	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Миалгия	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Общие нарушения	2	2,9	0	0,0	1	1,4
Слабость	2	2,9	0	0,0	1	1,4

*У некоторых больных отмечалось более одного НЯ на протяжении 30 дней наблюдения.

Таблица 5

Процент больных, развивших тяжелые нежелательные явления (степени «3»), с момента назначения первой дозы изучаемой эмпирической антибактериальной терапии до 30 дня

Показатели	Группа 1 К+Г+Д (*N* = 70)*		Группа 2 О+М (*N* = 71)		Группа 3 М (*N* = 71)	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Число больных с по меньшей мере одним тяжелым НЯ	8	11,4	5	7,0	4	5,6
Число больных с по меньшей мере одним НЯ, потребовавшим изменения режима антибактериальной терапии	6	8,6	3	4,2	1	1,4
Инфекции	2	2,9	3	4,2	2	2,8
Кандидоз	2	2,9	3	4,2	2	2,8
Нарушения нервной системы	1	1,4	1	1,4	0	0,0
Головная боль	1	1,4	1	1,4	0	0,0
Гастро-интестинальные нарушения	5	7,1	3	4,2	2	2,8
Тошнота	2	2,9	1	1,4	0	0,0
Рвота	2	2,9	1	1,4	1	1,4
Диарея	4	5,7	2	2,8	2	2,8
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Сыпь	1	1,4	0	0,0	0	0,0

*У некоторых больных отмечалось более одного тяжелого НЯ на протяжении 30 дней наблюдения.

Таблица 6

Процент больных, развивших нежелательные явления, оцененные как связанные с антибактериальной терапией ВЗОМТ, с момента назначения первой дозы антибиотиков до 30 дня

Показатели	Группа 1 К+Г+Д (*N* = 70)		Группа 2 О+М (*N* = 71)		Группа 3 М (*N* = 71)	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Число больных с по меньшей мере одним НЯ, связанным с антибактериальной терапией*	15	21,1	8	11,2	6	8,5
Инфекции	5	7,1	3	4,2	2	2,8
Кандидоз	5	7,1	2	4,2	2	2,8
Нарушения нервной системы	1	1,4	2	2,8	2	2,8
Головная боль	1	1,4	1	1,4	1	1,4
Головокружение	0	0,0	1	1,4	1	1,4
Бессоница	0	0,0	1	1,4	1	1,4
Гастро-интестинальные нарушения	9	12,8	3	4,2	2	2,8
Анорексия	1	1,4	1	1,4	0	0,0
Тошнота	3	4,3	2	4,2	2	2,8
Рвота	2	2,9	2	2,8	1	1,4
Диарея	4	5,7	2	2,8	2	2,8
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Сыпь	1	1,4	0	0,0	0	0,0

*У некоторых больных отмечалось более одного НЯ, расцененного, как связанное с антибактериальной терапией, на протяжении 30 дней наблюдения.

Не было выявлено достоверных различий в частоте выздоровления между пациентками, получавшими различные режимы антибактериальной терапии, величина данного показателя варьировала в диапазоне 65—72 %. У 26—33 % женщин отмечалось улучшение после проведенного лечения. У 4 женщин к 30-м суткам после начала терапии отсутствовал эффект от лечения (по 1 участнице в группах 2 и 3, у 2 женщин из группы 1). В половине случаев это было связано с формированием тубоовариального образования, требующего хирургического лечения. У 2 женщин из группы 1 вследствие сохранения болевого синдрома и патологических выделений из половых путей терапия была расценена как неэффективная. У 1 женщины была диагностирована реинфекция. Это послужило основанием для назначения повторного курса антибактериальной терапии. Таким образом, клиническая неэффективность рассматриваемых режимов антибактериальной терапии не превышала 3 %.

В течение первых 5 дней лечения была проведена замена стартового режима антибактериальной терапии у 8 пациентов (в среднем у 2,8—4,3 %). В 2 случаях это было связано с развившимися выраженными нежелательными реакциями (оба случая зарегистрированы в группе 2, получавшей в/в клиндамицин), в 5 случаях — с отсутствием четкого клинического эффекта в течение первых 48—72 часов после начала лечения. У 1 пациентки, получавшей офлоксацин и метронидазол, был выделен метициллин-резистентный S. aureus, нечувствительный к офлоксацину, что потребовало изменение режима терапии (добавление ванкомицина).

У большинства женщин проведение повторного бактериологического исследования на 30-е сутки лечения было невозможно вследствие отсутствия материала, пригодного для исследования. В этом случае была зарегистрирована предполагаемая эрадикация возбудителя. У 2 женщин при бактериологическом исследовании удалось выявить возбудитель, который был расценен как причинно-значимый (полирезистентная *K. pneumoniae* в группе 1 и *Enterococcus fecium* в группе 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом все рассматриваемые режимы продемонстрировали достаточно высокую краткосрочную эффективность, которая не различалась между группами. При этом ни один из рассмотренных режимов терапии не обеспечивает достижения идеальных результатов лечения. Несомненный интерес представляют данные о высокой эффективности терапии ВЗОМТ моксифлоксацином, что позволяет говорить о возможности монотерапии этого заболевания. Данный факт может повысить комплаентность пациентов при терапии этого заболевания и расширить возможности его амбулаторного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Петров В. И., Смусева О. Н., Соловкина Ю. В.* // Профилактическая и клиническая медицина. — 2011. — № 3 (40). — С. 73—76.
2. *Сехин С. В.* Оптимизация диагностики и антибактериальной терапии гонореи у женщин: Автореф. дис. … к. м. н. — Смоленск, 2002. — 23 с.
3. *Behra-Miellet J., Dubreuil L., Jumas-Bilak E.* // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2002. — Vol. 20 (5). — P. 366—374.
4. *Joesoef M. R., Knapp J. S., Idajadi A., et al.* // Antimicrob. Agents Chemother. — 1994. — Vol. 38 (11). — P. 2530—2533.
5. *Rice R. J., Bhullar V., Mitchell S. H., et al.* // Antimicrob. Agents Chemother. — 1995. — Vol. 39 (3). — P. 760—762.
6. *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, заведующий гинекологическим отделением НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД», e-mail: ershovgw@yandex.ru