

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 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) [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 а отношении *C. trachomatis* [5].

Наиболее важными этиологическими 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; лейкорея (преобладание лейкоцитов над эпителиальными клетками при микроскопии секрета, полученного с боковой стенки влагалища) или слизисто-гнойный цервицит; лейкоцитоз > 10 000 мм³ / 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 мм³); 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	– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> – не активен в отношении <i>C. trachomatis</i> – умеренная активность в отношении анаэробов (у цефокситина) – широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ
Цефтриаксон	– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> – не активен в отношении <i>C. trachomatis</i> и анаэробов – широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ
Офлоксацин	– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> (за исключением QRNG) – активен в отношении <i>C. trachomatis</i> – не обладает анти-анаэробной активностью – широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ
Левифлоксацин	– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> (за исключением QRNG) – активен в отношении <i>C. trachomatis</i> – не обладает анти-анаэробной активностью – широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ – может применяться однократно
Ципрофлоксацин	– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> (за исключением QRNG) – недостаточно активен в отношении <i>C. trachomatis</i> – неактивен в отношении анаэробов – широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ
Моксифлоксацин	– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> (за исключением QRNG) – активен в отношении <i>C. trachomatis</i> – обладает анти-анаэробной активностью – широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ – может применяться однократно
Доксициклин	– значимая активность только в отношении <i>C. Trachomatis</i>
Клиндамицин	– активен в отношении анаэробов (рост резистентности ?) – активен в отношении грам-положительной флоры – активен в отношении <i>C. trachomatis</i> (только при в/в введении?)
Метронидазол	– высоко активен в отношении анаэробов – нет значимой активности в отношении других возбудителей
Азитромицин	– активен в отношении <i>C. trachomatis</i> – роль в отношении других возбудителей ВЗОМТ?
Ампициллин / сульбактам	– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> – неактивен в отношении <i>C. trachomatis</i> – обладает умеренной анти-анаэробной активностью – широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ
Ампициллин / клавуланат	– активен в отношении <i>N. gonorrhoeae</i> – неактивен в отношении <i>C. trachomatis</i> – обладает умеренной анти-анаэробной активностью – широкий спектр активности в отношении аэробных возбудителей ВЗОМТ

роды или гинекологические операции в течение предшествующих 14 дней; тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут влиять на оценку результатов лечения; подозрение на наличие или наличие tubo-овариального 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 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 значительно 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 сохранилось 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, составлявшим 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 длительном 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

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. ... канд. мед. наук: 14.00.25, 14.00.01 / 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. Snyderman 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