

Значение адекватной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза для сохранения репродуктивного женского здоровья

А.Л. Тихомиров

Кафедра акушерства и гинекологии
лечебного факультета МГМСУ

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются одной из самых распространённых причин обращения женщины к гинекологу. По данным правительства РФ и Министерства здравоохранения и социального развития, за 2008 год основной причиной ухудшения репродуктивного здоровья населения являлась высокая инфекционная заболеваемость в стране, особенно урогенитальными инфекциями.

Инфекции, передающиеся половым путём, оказывают множество неблагоприятных воздействий на здоровье человека, но наиболее значимым из них является урон, наносимый репродуктивной функции. Страдают как мужчины, так и женщины, однако надо признать, что женское здоровье в осуществлении репродуктивной функции играет большую роль. Больные с ВЗОМТ составляют 60–65 % всех пациенток на приёме у гинеколога, при этом именно воспалительные заболевания органов малого таза являются самой частой причиной негормонального бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания беременности, болезней и пороков развития плода. Приведём некоторые цифры: в США и странах Европы ежегодная частота развития сальпингита у женщин от 15 до 39 лет составляет 10–13 на 1 000 женщин; среди них 75 % – женщины моложе 25 лет, из них 75 % – нерожавшие. Острые воспалительные заболевания чаще всего наблюдаются в возрастной группе 20–24 года, хронические процессы и их последствия встречаются у женщины 25–34 лет.

Риск развития ВЗОМТ зависит от сексуальной активности, частоты смены партнера, возраста, способа контрацепции, инвазивных гинекологических вмешательств. Эти заболевания редко встречаются во время беременности, в перименопаузальном и постменопаузальном периодах. Если же ВЗОМТ возникают у женщин этих групп, то наиболее часто являются вторичными или распространяющимися из других очагов интраабдоминального воспаления, к примеру вследствие разрыва аппендикулярного абсцесса.

Поражение верхних отделов полового тракта при ВЗОМТ в большинстве случаев происходит восходящим путём из влагалища и шейки матки. Инфекция может ограничиваться трубами (сальпингит) или затрагивать также и яичники (сальпингоофорит). Следствием инфекционного поражения является нарушение нормальной структуры репродуктивных органов на макро- и микроуровне. Даже незначительный воспалительный процесс может приводить к выраженным функциональным нарушениям. Значительное воспаление, затрагивающее интраперитонеальные структуры, ведёт к образованию tuboовариального абсцесса, частыми последствиями которого являются окклюзия маточных труб и развитие спаечного процесса.

Основной спектр микроорганизмов, ответственных за возникновение воспалительных заболеваний гениталий состоит из следующих представителей: хламидии, гонококки, микоплазмы, уреоплазмы и трихомонады. Ежегодно в мире регистрируется 100 млн случаев заражения хламидиозом, 62 млн – гонореей, 170 млн – трихомониазом. Каждое по отдельности, эти заболевания наносят значительный вред здоровью человека, однако в настоящее время наблюдается неуклонная тенденция к ассоциации этих возбудителей, возникновению так называемых микст-инфекций, что, несомненно, существенно ухудшает течение и прогноз заболевания. По нашим данным, сочетание хламидий с гонококком отмечается у 33,7 % пациенток, с уреоплазмой – у 19,1 %, с трихомонадой – у 31,3 %, хламидийно-кандидозная ассоциация – у 9 %. Одновременно три различные инфекции встречаются у 10,6 %, 4–5 инфекций – у 5,6 %. Нельзя не отметить тот факт, что указанные выше возбудители существенно облегчают передачу ВИЧ-инфекции. Вероятнее всего причиной формирования микст-инфекций является неэффективность антибактериальной терапии. Неправильно подобранный препарат или поддельный препарат, не содержащий активного вещества, доза, режим приёма, небрежность пациента в процессе лечения – всё это приводит лишь к стиханию острых симптомов и развитию хронического процесса. В дальнейшем при последующем заражении другими возбудителями формируется ассоциация микроорганизмов, которая в свою очередь целиком может передаваться партнеру.

Тем не менее, предполагается, что в начале патологического процесса лишь один инфекционный агент инициирует воспалительный процесс, изменяет функционирование локальных иммунных механизмов, подготавливая тем самым благоприятную почву для дальнейшего инфицирования другими микроорганизмами. Наиболее часто такими «инициаторами» выступают гонококки и хламидии.

Причиной ВЗОМТ в 60–70 % случаев является сочетание хламидиоза и гонореи. При трубном бесплодии хламидии обнаруживают в 41–54 % наблюдений, при самопроизвольных выкидышах до 85 %, у 16 % беременных россиянок определяется хламидийная инфекция (В.Н. Серов и соавт., 1996). После первого случая хламидиоза риск трубного бесплодия возрастает на 10 %, а после третьего – на 50 % (Филип Хэй, Лондон, 1999).

При наличии хламидийной инфекции важно помнить и знать:

- хламидии обладают уникальным циклом развития;
- фундаментальные изменения, внесённые в классификацию представителей порядка *Chlamydiales*, должны быть учтены при диагностике хламидийной инфекции;
- доказано, что одни антибактериальные средства могут действовать на стадии превращения

элементарного тельца (ЭТ) в ретикулярное (РТ), другие – во время бинарного деления РТ.

Преобразование РТ в ЭТ требует не только энергии, но зависит от присутствия биологических субстратов (триптофан). В процессе воспаления лимфоциты выделяют цитокины (в т. ч. интерферон- γ), который индуцирует клеточный фермент индолмин-диоксигеназу (ИДО), разрушающий триптофан. Уменьшение триптофана приводит или к гибели хламидий, или к замедлению процессов репликации (клеточного деления): в эпителиальной клетке накапливаются РТ. Уменьшение содержания интерферона- γ и, соответственно, увеличение внутриклеточного пула триптофана приводят к редифференцировке персистирующих форм в инфекционные ЭТ, их выходу из клетки и распространению инфекционного процесса.

Хламидии имеют собственный фермент, который позволяет синтезировать триптофан, используя в качестве субстрата индол. Продуцентом индола, в частности, может быть микрофлора влагалища. Персистирующие формы хламидий способствуют образованию высокоиммуногенного белка теплового шока (БТШ) с молекулярной массой 60 кДа, который по антигенному составу гомологичен БТШ человека. Образующиеся в организме хозяина противохламидийные антитела, одновременно являясь аутоантителами к собственному БТШ-60, инициируя тем самым невынашивание беременности. Инвазивность хламидий связывают со строением углеводной части главного липополисахарида их внешней мембраны. Так, С. Кuo, N. Takahashi, (1996) в исследованиях показали, что ведущая роль в инвазивности по отношению к различным клеткам организма принадлежит остаткам маннозы в олигосахаридах, связанных с главным белком внешней мембраны хламидий, которые опосредуют прикрепление хламидий к заражаемым клеткам.

Также в настоящее время *M. genitalium* считается абсолютным патогеном, который обуславливает патологические состояния, приводящие к нарушению репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин, что подтверждено множеством научных работ.

По мнению Ken B. Waites, Brenda Katz и Robert L. Schelonka, три микроорганизма из рода микоплазм являются несомненными патогенами: *Mycoplasma pneumoniae*, *M. genitalium* и *M. hominis*. Всё большее число данных подтверждает этиологическую роль микоплазм и уреоплазм в развитии воспалительных процессов как в нижнем отделе генитального тракта, так и причин ВЗОМТ. Многие авторы в 1998–1999 гг. не выделяли микоплазменную и уреоплазменную инфекции в структуре ВЗОМТ, однако в современных публикациях 2003–2007 гг. есть данные о влиянии этих инфекций на эндометрий, миометрий с развитием эндометрита и эндометриоза. Существуют данные, доказывающие влияние уреоплазм на развитие бесплодия, послеродовой метроэндометрит, хориоамнионит, самопроизвольный аборт, рождение мёртвого ребёнка, преждевременные роды, перинатальную заболеваемость и смертность. Уреамикоплазменная инфекция регистрируется в 30 % наблюдений трубного бесплодия и 60 % невынашивания беременности.

Раскрытие полной последовательности генома *Ureaplasma parvum* и *M. genitalium* значительно улучшило понимание основных биологических и патогенных свойств этих микроорганизмов. Микоплазмы имеют наименьший среди прокариот геном, способны жить самостоятельно, не обладают плотной клеточной стенкой. Как следствие – выраженный полиморфизм. Могут локализоваться внут-

рикеточно. Колонизация *U. urealyticum* на современном этапе значительно превышает колонизацию *M. genitalium*. Начало патологических изменений заключается в стимуляции макрофагов, увеличении полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления и повышении провоспалительных цитокинов. Внутриклеточная локализация может повлиять на хронический характер инфекций и способность избежать иммунной реакции носителя. Локализация и прикрепление к поверхностям клеток носителя важны для способности микоплазм колонизировать и впоследствии производить патологические повреждения, даже если клеточная интернализация не происходит. Потенциальными вирулентными факторами *M. hominis* и уреоплазм являются метаболизм аргинина и активность уреазы соответственно. Другим потенциальным фактором вирулентности у *Ureaplasma* spp. предположительно, является активность иммуноглобулина [Ig] A1 протеазы.

Роль уреоплазмы в преждевременных родах объясняют присутствием фосфолипаз А и С в *Ureaplasma* spp., которые способствуют высвобождению арахидоновой кислоты и изменению синтеза простагландинов.

В 2007 г. выработан консенсус специалистов, занимающихся вопросами диагностики и терапии инфекций, ассоциированных с микоплазмами: *M. genitalium* – патогенный микроорганизм, при выявлении которого всегда назначается этиотропное лечение. При выявлении *U. urealyticum* и *M. hominis* лечение следует назначать, если нет других бактериальных/вирусных агентов при:

- наличии клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса органов мочеполовой системы;
- предстоящих оперативных или других инвазивных лечебно-диагностических манипуляциях в области мочеполовых органов;
- отягощённом акушерско-гинекологическом анамнезе (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.);
- осложнении течения беременности, возможном инфицировании плода.

Лечение следует назначать при наличии у пациентов клинических проявлений воспалительного процесса и в том случае, если *U. urealyticum* и *M. hominis* выявляются в количестве более 10^4 КОЕ/мл.

С 80-х годов XX века большинство исследователей единодушно во мнении, что ведущим инициатором ВЗОМТ после основных возбудителей ИППП являются ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (бактероиды, превотелла, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки и клостридии), аэробной грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже грамположительной микробной флоры (стрептококки, энтерококки, стафилококки).

В настоящее время не существует лабораторного метода, позволяющего избежать как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Необходимо учитывать предел чувствительности и специфичности каждого метода. Важна комплексная лабораторная диагностика (для того, чтобы выявить возбудителя, определить стадию заболевания, обосновать необходимость назначения антибактериальных препаратов). Таким образом, «золотой стандарт» в настоящее время – комбинация методов с использованием сертифицированных диагностических реагентов и тест-систем.

Несмотря на то, что важной задачей является грамотная просветительная работа, особенно с молодыми людьми как наиболее сексуально актив-

ной возрастной группой, очень важно делать максимальный акцент на применении барьерных методов контрацепции. Наибольшая частота смены партнеров наблюдается именно среди молодежи, что во много раз повышает риск инфицирования. Заболевая рано в 16–18 лет, к 22–25 годам многие уже не могут полноценно реализовать свою репродуктивную функцию, причиной чего является длительно текущий хронический воспалительный процесс, а подчас и осложнённый. В подобных случаях, а с этим приходится сталкиваться всё чаще, необходимо применение максимально эффективных, чувствительных ко многим возбудителям лекарственных средств, избегая нерационального использования множества препаратов и учитывая тот факт, что подобные пациентки прежде получали лечение различными антибиотиками.

В связи со всем выше сказанным, очевидно, что раннее, адекватное лечение воспалительных заболеваний способно предотвратить развитие множества тяжёлых последствий для организма человека и, особенно, для его репродуктивной функции. Из-за серьёзных потенциальных осложнений при не (или поздно) диагностированном случае ВЗОМТ, нами принят подход использования минимальных критериев при установлении диагноза.

Минимальные критерии ВЗОМТ:

- болезненность при пальпации в нижней части живота;
- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки матки.

Эмпирическое лечение ВЗОМТ должно начинаться сразу у сексуально-активных молодых женщин и других, подверженных риску ИППП, при наличии изложенных выше критериев и при отсутствии другой установленной причины этих симптомов (аппендицит, внематочная беременность).

При выборе терапии урогенитальной инфекции необходимо руководствоваться данными об эффективности антибактериального препарата (не ниже 95 %), учитывать наличие полимикробной флоры, исключать элемент полипрогмазии.

Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром и обладают высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике. Широкий антимикробный спектр: грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, микоплазмы, хламидии, риккетсии, боррелии. Оказывают системное действие при генерализованных инфекциях. Фторхинолоны обладают высокой биодоступностью при приёме внутрь и оптимальной фармакокинетикой, которая обеспечивает высокие бактерицидные и необходимые терапевтические концентрации препаратов в органах и различных средах организма. Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов в ткани желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150 % по отношению к сывороточным. Показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну составляет 50–150 %, а в спинно-мозговую жидкость, жир и ткани глаза – менее 50 %. Фторхинолоны хорошо проникают в различные клетки людей (полиморфоядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги), где их концентрации в 2–12 раз превышают внеклеточные концентрации. Хорошее проникновение фторхинолонов в клетки макроорганизма имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией. Оптимальные фармакокинетические характеристики фторхинолонов (быстрое всасывание

из желудочно-кишечного тракта, длительное пребывание в организме, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки, элиминация почечным и внепочечным путём, большой объём распределения, низкое связывание с сывороточными белками) обеспечивают высокую эффективность препаратов при применении внутрь. Важной особенностью фторхинолонов последних поколений является медленное развитие устойчивости по сравнению с другими классами антибиотиков. Фторхинолоны часто активны в отношении штаммов, устойчивых к другим классам антимикробных препаратов, в т. ч. и к традиционно применяющимся в урогинекологической практике. Фторхинолоны обладают выраженным постантибиотическим эффектом, относительно низкой токсичностью. Отмечена хорошая переносимость больными. Учитывая проблемы резистентности, необходимо отметить, что фторхинолоны – одна из наиболее динамично развивающихся групп антибактериальных препаратов.

Важной особенностью антибактериального действия фторхинолонов является наличие двух мишеней действия в бактериальной клетке – ферментов (топоизомеразы 2 типа), ответственных за изменение пространственной конфигурации бактериальной ДНК: ДНК-гираза (топоизомераза-2) и топоизомераза-4. ДНК-гираза осуществляет суперспирализацию бактериальной ДНК, а топоизомераза-4 – разделение дочерних хромосом в процессе репликации. Ключевым моментом в действии фторхинолонов становится образование трёхкомпонентного комплекса: бактериальная ДНК–фермент–фторхинолон. Указанный комплекс предотвращает репликацию бактериальной ДНК, а в результате того, что топоизомеразы обладают расщепляющей активностью, происходит разрушение молекулы ДНК. Уровень антибактериальной активности хинолонов определяется степенью их сродства к ферментам топоизомеразам. У грамотрицательных бактерий наиболее сродство хинолоны проявляют к ДНК-гиразе, благодаря чему именно этот фермент является первичной мишенью их действия. У грамположительных бактерий для большинства хинолонов первичной мишенью действия является топоизомераза-4. Главный механизм устойчивости к фторхинолонам – изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах, следствием чего являются аминокислотные замены в молекулах ферментов. Частота возникновения мутаций и формирование устойчивых штаммов возможны лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. Считают, что такие фторхинолоны, как моксифлоксацин, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что мутации для формирования устойчивого штамма должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двух мутаций существенно ниже, чем одиночных. По химической структуре моксифлоксацин (Авелокс) отличается от других представителей группы фторхинолонов. За счёт введения в хинолиновое кольцо метокси-группы (OCH₃) и циклопропильного радикала резко возрастает активность этого соединения в отношении грамположительных бактерий, и достигается максимальная бактерицидная активность в отношении атипичных внутриклеточных микроорганизмов (хламидии и уреоплазмы). При этом моксифлоксацин сохраняет характерную для фторхинолонов высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий. Большое клиническое значение имеет антианаэробная активность препарата. Авелокс, ингибируя ферменты топоизомераз-2 (ДНК-гиразы) и топоизомераз-4, проявляет бактерицидный эффект

на уровне минимальных подавляющих концентраций. *In vitro* МПК₉₀ Авелокса для *Chlamydia trachomatis* составляет 0,06–0,12 мг/л, для *M. hominis* – 0,06 мг/л, для *U. urealyticum* – 0,25 мг/л, причём, в отношении хламидий значения его МПК и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) совпадают.

В различных исследованиях *in vitro* были получены убедительные данные о высокой активности моксифлоксацина в отношении основных возбудителей ВЗОМТ. Так, его активность в отношении анаэробных микроорганизмов сопоставима с таковой у метронидазола, и в зависимости от концентрации составляет 91–96 %. При этом, активность Авелокса против анаэробов оказалась в 16 раз выше, чем у таких широко применяемых антибиотиков, как ципрофлоксацин, офлоксацин и цефокситин (К.Е. Aldridge, D.S. Ashcraft, 1997). В концентрации 0,5 мг/л активность моксифлоксацина в отношении различных штаммов микоплазм достигает 100 % (С.М. Vebear и соавт., 1998). По сравнению с другими представителями группы фторхинолонов (офлоксацином, левофлоксацином, гатифлоксацином, гемифлоксацином и гаренофлоксацином) именно этот антибиотик оказался наиболее активным *in vitro* в отношении 44 изученных штаммов *C. trachomatis* (С.М. Vebear et al., 2008). Показано, что по активности в отношении хламидий моксифлоксацин превосходит такие макролиды, как эритромицин и азитромицин (W.L. Williams и соавт., 2006). Авелокс на 40 % связывается с белками плазмы (в основном с альбумином) и быстро распределяется по тканям, создавая бактерицидную концентрацию практически во всех системах организма и поддерживая её в течение суток. Биодоступность моксифлоксацина при пероральном приёме составляет не менее 90 %. После однократного применения максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в среднем через 2–3 часа, период полувыведения – 12–14 часов, что обуславливает приём Авелокса 1 раз в сутки. Такой режим приёма определяет высокую комплаентность лечения. По обобщённым данным литературы, охватывающим более 5 000 пациентов, отмечена хорошая переносимость препарата.

Благодаря широкому спектру активности моксифлоксацина, действующего на большинство возбудителей заболеваний мочеполовой сферы, он может быть хорошей альтернативой традиционным двух-трёхкомпонентным схемам лечения. При терапии неосложнённых ВЗОМТ моксифлоксацин (в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней) сравним по клинической эффективности (96,6 и 98 %) с комбинацией ципрофлоксацина (в дозе 500 мг однократно), доксициклина (в дозе 100 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (в дозе 500 мг 3 раза в сутки) в течение 14 дней (M.J. Heystek и J.D.C. Ross, PID Study Group). При этом бактериологическая эффективность моксифлоксацина выше, чем в группе сравнения (92,5 и 88,2 % соответственно). Кроме этого, Авелокс даёт клинически значимый постантибиотический эффект.

Данные многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования MAIDEN, в ходе которого эффективность и переносимость моксифлоксацина в таблетках (в дозе 400 мг в сутки, n = 275), назначаемого пациенткам с неосложнёнными ВЗОМТ в режиме монотерапии, сравнивали с широко применяемой в практике комбинацией офлоксацина (в дозе 400 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (в дозе 500 мг 2 раза в

сутки) (n = 289). При равнозначной клинической и бактериологической эффективности обеих указанных схем монотерапия моксифлоксацином характеризовалась лучшим профилем безопасности и переносимостью: количество побочных эффектов и случаев прекращения лечения было меньшим, чем при использовании комбинации офлоксацина и метронидазола (J.D.C. Ross, H.S. Cronje, T. Paskowski и соавт., 2006).

Отсутствие гепатотоксического действия и клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами делают возможным, при необходимости, использование Авелокса в комбинированных схемах лечения.

В своей практике для терапии острых неосложнённых ВЗОМТ мы использовали: Авелокс 400 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней.

При диагностированной моноинфекции мы использовали: *хламидиоз*: Авелокс 400 мг 1 раз в сутки – 10 дней; *уреамикоплазменная инфекция*: Авелокс 400 мг 1 раз в день – 10 дней.

При сочетании с кандидозом в схему лечения целесообразно включать флуконазол 150 мг однократно или 50 мг – 1 раз в день – 7 дней.

Таким образом, в настоящее время терапия ВЗОМТ должна назначаться по минимальным диагностическим критериям и быть прямо направлена против всех компонентов полимикробной флоры, которую чаще всего выделяют у больных с инфекциями малого таза. Требования к препаратам, применяемым для их лечения, достаточно высоки. Во-первых, неудачи в лечении распространённых социально опасных заболеваний неприемлемы; во-вторых, лечение должно быть эффективным независимо от того, где оно проводится (в центральном или периферическом лечебном учреждении). Не менее важным является правильная превентивная антибактериальная терапия при инвазивных гинекологических вмешательствах и операциях в зависимости от степени инфекционного риска.

Рекомендуемая литература

1. Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006.
2. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports August 2006; 4: 55: RR-11.
3. Waites K.B., Katz B., Robert L. et al. Mycoplasmas and Ureaplasmas as Neonatal Pathogens // Clin. Microb. 2005; 18: 4: 757–789.
4. Иванова М.А. Обзор ЦНИИОИЗ Росздзрва. 2007.
5. Стратегия в области репродуктивного здоровья. Материалы ВОЗ. Женева. 2006.
6. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методическое пособие, М.: 2005; 52.
7. Jeffrey F. Peipert, Genital Chlamydial Infections // NEJM. 2003; 15.
8. Frank Sorvillo, Lisa Smith, Peter Kerndt, Lawrence Ash. Trichomonas vaginalis, HIV, and African-Americans // CDC. 2001; 7: 6.
9. Халдин А.А. Негонококковые уrogenитальные инфекции и заболевания репродуктивной системы: терапевтическое применение моксифлоксацина // Фарматека. 2004; 1.
10. Ершов Г.В., Бочкарев Д.И. и др. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004; 6: 2: 201–203.
11. Abele-Horn., Scholz M et al. U. urealyticum colonization as risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand. 79: 973–8., 2000
12. Abele-Horn M., Wolff C. et al. Association of U. urealyticum biovars with clinical outcome for neonates, obstetric patients and gynecological patients with PID // J. Clin. Microbiol. 1997; 35: 1199–202.