

И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В обзоре представлены данные по современным классификациям антибиотиков, используемых при лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Представлены схемы назначения антибиотиков (**β-лактамы, макролиды, фторхинолоны, метронидазол-содержащие препараты**) при воспалительных заболеваниях, в том числе вызванных атипичной микрофлорой (хламидии, микоплазмы).

Подчеркнута роль осознанного снижения диагностического порога при воспалительных заболеваниях и значение эмпирической, антимикробной терапии, направленной на наибольший охват возможных микробных возбудителей. Представлены условия, которые обуславливают сложность выбора оптимального лечения антимикробными препаратами.

Таким образом, назначение антимикробной терапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза остаются одной из актуальных проблем современной гинекологии, решение которой должно быть направлено на профилактику и повышение репродуктивного потенциала у женщин, ранее перенесших данную патологию.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза; хламидии, микоплазмы; антимикробные препараты, β-лактамы, макролиды, фторхинолоны, метронидазол-содержащие препараты.

I.V. Yurasov, E.A. Yurasova

ANTIMICROBIAL THERAPY IN INFLAMMATORY DISEASES OF FEMALE REPRODUCTIVE ORGANS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Resume

The review presents the data on current classification of antibiotics used in the treatment of pelvic inflammatory diseases in females. There are schemes to be prescribed (**β-lactam antibiotics, macrolides, fluoroquinolones, metronidazole containing drugs**) for inflammatory diseases caused also by atypical micro flora (*Chlamydia, Mycoplasma*).

The authors emphasized a deliberate decrease of a diagnostic threshold in case of inflammatory diseases and prescription of empiric antimicrobial therapy aimed at covering as many pathogenic agents as possible. The authors also determine the conditions explaining the difficulties of optimal choice of antimicrobial medications.

Thus, prescription of antimicrobial therapy for pelvic inflammatory diseases remains an important problem in gynecology. The measures have to be aimed at prevention and reproductive potentials increase in women having had these pathologies.

Key words: pelvic inflammatory diseases, *Chlamydia, Mycoplasma*, antibiotics: **β-lactam antibiotics, macrolides, fluoroquinolones, metronidazole containing drugs.**

Антимикробная терапия является одним из основных компонентов лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин. Трудности с лечением ВЗОМТ, в том числе со своевременностью начала антимикробной терапии, в значительной степени обусловлены сложностями их клинической и микробиологической диагностики (забор материала для микробиологического исследования должен производиться до начала введения первой дозы антимикробного препарата). Учитывая серьезные репродуктивные осложнения ВЗОМТ, вероятность развития которых может повышаться при отсрочке лечения, национальные центры по контролю и профилактике заболеваний ряда стран рекомендуют назначение эмпирической антимикробной терапии молодым сексуально активным женщинам при наличии минимальных критериев заболевания. К таким критериям относятся болезненность или боли при пальпации внизу живота, болезненность в области придатков

матки, болезненные тракции за шейку матки [1, 3, 14, 15, 16, 32].

Антибиотики принадлежат к числу наиболее часто применяемых в настоящее время лекарственных средств, так как не менее 15-20 % от назначаемых «среднестатистическому» больному лекарств относится к их числу. У пациенток с ВЗОМТ количество используемых для терапии препаратов данной группы возрастает в 2-4 раза. При этом нерациональная антибактериальная терапия, частота которой при лечении ВЗПИМ достигает 20-40 %, не всегда обеспечивает эрадикацию возбудителя в очаге воспаления, способствует тем самым рецидивированию или осложненному течению инфекции, развитию трубно-перитонеального бесплодия, и чревата выполнением в последующем радикальных органосохраняющих операций [10, 12, 17, 36].

Существуют различные классификации химиотерапевтических препаратов. Одной из таких классификаций является классификация по типу воздействия.

Тип действия antimicrobных препаратов бывает *цид-ным* (бактериоцидным, фунгицидным, вирицидным, протозооцидным), т. е. antimicrobные препараты данного типа обладают необратимым действием на инфекционный агент, вызывая его гибель. *Статические* химиотерапевтические препараты (бактериостатическое, фунгистатическое, виристатическое, протозоостатическое действие) являются такими препаратами, действие которых направлено на прекращение или приостановление размножения возбудителя [13].

Существует более 30-ти групп различных химиотерапевтических препаратов. Некоторые группы объединяет наличие в их структуре β -лактамного кольца. К β -лактамным антибиотикам относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Сходство химической структуры предопределяет одинаковый механизм действия всех **β -лактамных антибиотиков** (нарушение синтеза клеточной стенки бактерий), а также перекрестную аллергию к ним у некоторых пациентов. Пенициллины, цефалоспорины и монобактамы чувствительны к гидролизующему действию особых ферментов – β -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий. Карбапенемы характеризуются значительно более высокой устойчивостью к β -лактамазам [13].

С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсичности **β -лактамные антибиотики** составляют основу антиинфекционной химиотерапии на современном этапе, занимая ведущее место при лечении большинства инфекций, в том числе и ВЗОМТ [13, 37, 35, 38].

Группа цефалоспоринов представлена цефалоспоринами 4-х поколений. В настоящее время широко используются препараты III поколения (*парентеральные*: цефатоксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, сульперазон; *пероральные*: *цефиксим, цеф*); IV поколения (*парентеральные*: цефалотин, цефазолин; *пероральные*: цефалексин; цефадроксил). Определенный интерес в группе цефалоспоринов представляет ингибиторозащищенный препарат – сульперазон, в состав которого входит комбинация цефоперазона с ингибитором β -лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1. Сульперазон обладает активностью против грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактеров, неспорообразующих анаэробов, включая *B. fragilis*. Препарат показан при инфекциях брюшной полости и малого таза, при которых он может применяться в виде монотерапии. Сульперазон вводится парентерально: 2-4 г/сутки в 2-3 введения; в тяжелых случаях – до 8 г/сутки [3, 9, 13].

Группа карбапенемов имеет структурное сходство с другими β -лактамными антибиотиками, но в отличие от них характеризуются высокой устойчивостью к действию **β -лактамазы расширенного спектра** и более широким спектром активности, включая неспорообразующие анаэробы и *P. aeruginosa*. В группу карбапенемов входят тиенам (имипенем/циластатин) и меропенем, действующие на многие штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивых к цефалоспоринам III-IV поколения. Карбапенемы используются при лечении тяжелых инфекций. Состав *тиенама* включает имипенем/циластатин в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидрогеназы I, **образующейся в поч-**

ках; если использовать имипенем без циластатина, то он будет разрушаться этим ферментом. Тиенам назначается внутривенно, капельно (за 30 мин.) – по 0,5 г каждые 6 часов или по 1,0 г каждые 8 часов (в 100 мл физиологического раствора) или внутримышечно – 0,5 – 0,75 г, каждые 12 часов. *Меропенем* (меронем) назначается внутривенно, капельно (за 15-30 мин.) или струйно за 5 минут – по 0,5 г каждые 6 часов или по 1,0 г каждые 8 часов (в 100, 0 мл физиологического раствора) или по 2,0 г при менингите; внутримышечно препарат не вводится [13, 16, 28].

К ингибиторозащищенным препаратам относятся амоксициллин/клавуланат; ампициллин/сульбактам; икарциллин/клавуланат; пиперациллин/тазобактам. Амоксициллин/клавуланат эффективно действует на штаммы стафилококков, продуцирующих β -лактамазу; *Hemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, представителей рода *Bacteroides* и *Klebsiella*. Кроме этого, спектр активности амоксициллин/клавуланата направлен на грамположительные кокки (стафилококки, включая пенициллино-устойчивые штаммы – *S. aureus*, *S. epidermidis*); грамотрицательные (*H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *E. coli*, ***Klebsiella spp.***, ***Proteus spp.***); **анаэробы (спорообразующие и неспорообразующие, включая *B. fragilis*)** [13, 16, 28].

Показаниями для назначения амоксициллина/клавуланата являются: инфекция репродуктивных органов малого таза у женщин; сепсис; проведение периперационной антибиотикопрофилактики. Прием включает: разовая доза (per os) – по 1,0 г каждые 12 часов (лучше во время еды); внутривенно введение – по 1,2-2,4 г каждые 6-8 часов [13, 16, 28].

Группа макролидов представлена природными и полусинтетическими препаратами. Природные макролиды включают 14-членные (эритромицин, олеандомицин) и 16-членные (спирамицин, джозамицин, мидекамицин) препараты. В подгруппу полусинтетических макролидов входят 14-членные (рокситромицин, кларитромицин); 15-членные (азитромицин); 16-членные (мидекамицин ацетат) препараты [9, 13].

Общие свойства макролидов являются следующими: преимущественно бактериостатическое действие; активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы); высокая концентрация в тканях (в 5-10-100 раз выше плазменных); низкая токсичность; отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами и др. [13, 16, 28, 30].

В настоящее время для лечения ВЗОМТ используют азитромицин: внутривенно 500 мг 1 раз в сутки в течение 1-2 дней (с последующим переключением на прием 250 мг внутрь 1 раз в сутки) в виде монотерапии или в комбинации с 12-14-дневным применением метронидазола (внутривенно 400 или 500 мг 3 раза в сутки с последующим переключением на прием внутрь). Клиническая эффективность монотерапии и комбинированной терапии оказалась одинаковой (97,1 и 98,1 % соответственно) и статистически не отличалась от эффективности (94,6 %) режимов сравнения (метронидазол+доксциклин+цефокситин+пробеницид или доксициклин + амок-

сициллин/клавуланат в стандартных дозах на протяжении 21-го дня) [3, 18, 19, 27]. Частота эрадикации *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* и анаэробов также была высокой и не различалась при использовании всех схем лечения. Оба режима применения азитромицина хорошо переносятся и по заключению исследователей представляют собой более простую по сравнению со стандартными схемами антибиотикотерапии опцию для успешного лечения острых ВЗОМТ [3, 20, 21, 23, 34].

Фторхинолоны (офлоксацин – по 400 мг/сут., 7 дней и левофлоксацин – по 500 мг/сут., 7 дней) в настоящее время сохраняют свои позиции при хламидийной инфекции, а моксифлоксацин (400 мг/сут. в течение 7-ми дней) является препаратом выбора при лечении воспалительных заболеваний, вызванных *Mycoplasma genitalium*, включая случаи предшествующего неэффективного лечения препаратами других групп [26, 29, 33].

Метронидазол относится к производным нитроимидазола. Спектр активности метронидазолсодержащих препаратов включает воздействие на простейшие (трихомонады, лямблии, лейшмании, амёбы, балантидии); анаэробы: спорообразующие (клостридии) и неспорообразующие (пептококк, пептострептококки, фузобактерии; бактериоиды); а также *G. vaginalis*, *H. pylori*, кампилобактерии. Метронидазол является основным антианаэробным препаратом, причем резистентность к нему анаэробов отмечается крайне редко. Показаниями к применению метронидазола служат анаэробные инфекции (абдоминальные, тазовые), трихомониаз и т. д. При периоперационной профилактике гнойно-септических инфекций в гинекологической практике целесообразно использовать метронидазол для внутривенного введения, по 0,5 г внутривенно ка-

пельно в комбинации с цефалоспоридами, фторхинолонами [9, 13].

Герпетическая рецидивирующая инфекция может поражать не только область наружных половых органов, но и слизистую оболочку влагалища, шейку матки, проникать восходящим путем в эндометрий, маточные трубы, уретру, мочевой пузырь. Схемы лечения генитального герпеса: при первом клиническом эпизоде генитального герпеса целесообразно назначать ацикловир внутрь по 200 мг 5 раз в сутки течение 5-10-ти дней; при клиническом эпизоде генитального герпеса эффективно назначение валацикловира внутрь по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5-7-ти дней; супрессивная терапия (для больных, имеющих частые рецидивы, более шести в год) заключается в назначении перманентного метода лечения рецидивирующего герпеса, при котором валацикловир назначают внутрь по 500 мг/сут. в течение 4-х месяцев и более (даже лет) [5, 6, 11, 22].

Основными причинами неэффективности антимикробной терапии при ВЗОМТ являются: особенность возбудителя (цикл развития, существования L-форм, необходимость внутриклеточного воздействия лекарственного средства); изменение клеточного и гуморального иммунитета (снижение активности фагоцитов, незавершенность фагоцитоза, угнетение Т-клеточного звена, тенденция к снижению количества В-лимфоцитов); высокая частота встречаемости миксинфекций, требующих расширения спектра диагностических методов исследования и полиэтиотропной терапии; наличие стойких дисбиотических нарушений микробиоценоза генитального тракта на фоне длительной антимикробной терапии; нерациональная антибактериальная терапия, требующая применения неапробированных схем лечения [2, 4, 7, 8, 24, 25, 31].

Литература

1. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / Под ред. И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой, И.О. Макарова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 720 с.
2. Газаян, М.Г., Хардинов А.В., Сухих Н.В. Оптимизация диагностики и лечения хронических сальпингоофоритов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 3. – № 3. – С. 67–71.
3. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.
4. Елисеева Е.В. Эмпирическая антибиотикотерапия острого сальпингоофорита / Е.В. Елисеева, И.П. Торговицкая, М.Б. Хамошина. – Владивосток: Дальнаука, 2009. – 150 с.
5. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 363 с.
6. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит. 2006. – 303 с.
7. Кузьмин В.Н. Инфекции, передаваемые половым путем, и охрана репродуктивного здоровья женщин / В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян, Д.А. Пустовалов. – М., 2010. – 123 с.
8. Лечение гнойно-септических гинекологических заболеваний и их профилактика / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7. – № 1. – С. 63–68.
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А. Антимикробная терапия в практике врача акушера-гинеколога // Справочник акушера-гинеколога. – 2011. – № 1. – С. 38-39.
10. 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.
11. Практическая гинекология. Клинические лекции / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. – 3-е изд. доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 736 с.
12. Практика применения антимикробных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в Российской Федерации / В.В. Рафальский, Е.В. Довгань, А.Н. Иванян, А.Н. Саврацкий // Акуш. и гин. – 2011. – № 5. – С. 88–93.

13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козловой. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
14. Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза / В.Н. Прилепская, В.В. Яглов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
15. Ранние сроки беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: Status praesens, 2009. – 480 с.
16. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук. Для практикующих врачей / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова, А.Г. Антонов и др. – М.: Литтерра, 2005. – 1152 с.
17. Уткин Е.В., Подонина Н.М., Кордубайлова Н.И. Рациональная антибактериальная терапия как профилактика нарушений репродуктивной функции при воспалительных заболеваниях придатков матки неспецифической этиологии // Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2012. – № 5. – С. 421–428.
18. Akande V., Turner C., Horner P., Horne A., Pacey A. Impact of Chlamydia trachomatis in the reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for Practice. HumFertil (Camb). – 2010. – 13(3). – P. 115–125.
19. Bebear C.M., De Barbeyrac B., Pereyre S., Renaudin H. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasma Ureaplasma urealiticum spp., Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis. Clin Microbiol Infect 2008; 14(8): 801-5.
20. Bradsbaw C.S., Cben M.Y., Fairley C.K. Persistence of Mycoplasma genitalium following azithromycin therapy. PLoS One 2008; 3: e3618.
21. Centers of Disease Control and Prevention Sexually Transmitted-Diseases Treatment Guidelines. 2006; MMWR 55: 1-93.
22. Gottlieb S., Douglas J., Schmid D. et al. Project RESPECT Study Group. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics // J Infect Dis. – 2009. – 186. – P. 1381–1389.
23. Haggerty C.L., F Totten P.A., Astete S.G., et al. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial Mycoplasma genitalium and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. Sex Trans Infect 2008; 84 (5): 338–42.
24. Hoener P. The case for further treatment studies of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infection. Sex Transm Infect 2006; 82 (4): 340-3.
25. Jaiyeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of inflammatory disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9 (1): 61–70.
26. Jernberg E, Mogbaddam A, Moi H. Azithromycini and maxifloxacin for microbiological cure of Mycoplasma genitalium infection: an open study. Int J STD AIDS 2008; 19:676–9.
27. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G, Duc Vy N, Mignini L, Festin M, Prasertcharoensuk W, Lumpongsanurak S, Liabsuetrakul T and Sirivatanapa P. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2009. 113(2Pt1): 339–45.
28. Mouton JW, Dudley MN, Car O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. J Antimicrob Chemother, 2005. 55(5): 601–7.
29. Nori S, Nebesio C, Brasbear R, Travers JB. Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with toxic epidermal necrolysis and fulminant Hepatic failure. Arch Dermatol 2004;140: 1537–8.
30. Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, Atherton H, Hay S, Taylor-Robinson D, Simms I, Hay P. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial // BMJ. – 2010. – P. 1642.
31. Peretti S., Shaw J. et al. Immunomodulatory effects of HSV-2 infection on immature. Macaque dendritic cells modify innate and adaptive responses // Blood. – 2010. – Vol. 106. – № 4. – P. 1305–1313.
32. RCOG Green Top Guidelines-Management of Pelvic Inflammatory Disease (2003, 2009) (www.rcog.org.uk).
33. Ross JDC, Cronje S, Pazkowski T et al. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre double blind, randomised trial. Sex Transm Infect 2006 ; 82: 446–51.
34. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG et al. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007; 110 (1): 53–60.
35. Scaglione F and Paraboni L. Influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics antibacterials in their dosing regimen selection. Expert Rev Anti Infect Ther, 2006. 4(3): 479–90.
36. Soper D.E. Pelvic inflammatory disease / D.E. Soper // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – № 2, Pt. 1. – P. 419–428.
37. Sweet R.L. Treatment strategies for pelvic inflammatory disease / R.L. Sweet // Expert. Opin. Pharmacother. – 2009. – Vol. 10. – № 5. – P. 823–837.
38. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 41st Edition. D.N.-Gildert, R.C.-Moellering, M.A.-Sande, Eds. USA: Antimicrobial Therapy Inc. 2011.

Координаты для связи с авторами: Юрасов Игорь Владимирович – кандидат мед. наук, заведующий гинекологическим отделением городской клинической больницы № 10, доцент кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-42-92-09, e-mail: ivaiva@yandex.ru; Юрасова Елена Анатольевна – доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ, тел./факс 8-(4212)-30-53-11, e-mail: urasovaea@yandex.ru.