Этиология, патогенез и особенности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний у молодых женщин

Н.М.Подзолкова, Т.И.Никитина, П.И.Некрасов
ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ

Резюме
Воспалительные заболевания женских половых органов занимают 1-е место в структуре гинекологической заболеваемости. В этиологии воспалительных заболеваний матки и придатков основная роль принадлежит комбинированной инфекционной природе с участием 2–5 возбудителей. При выборе препарата учитывают спектр и механизм действия антибиотиков, их биодоступность, всасывание, особенности метаболизма и экскреции.
Ключевые слова: *воспалительные заболевание органов малого таза, клинико-морфологические особенности, современные методы лечения.*

The etiology, pathogenesis and especially of antibiotic therapy of inflammatory disease in young women
N.M.Podzolkova, T.I.Nikitina, P.I.Nekrasov

Summary
Inflammatory diseases are took first place in the structure of gynecological diseases. In the etiology of inflammatory diseases main role belongs to the combined of the infectious agents. When choosing of antibiotics take into their bioavailability, absorption, metabolism and excretion characteristics.
Key words: *inflammatory disease of pelvic, clinical and morphological characteristics, contemporary methods of treatment.*

Сведения об авторах
Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ
Никитина Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ. E-mail: t7-nikitina@yandex.ru
Некрасов Петр Иванович – ординатор каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ

Воспалительные заболевания женских половых органов (ВЗОМТ) занимают 1-е место в структуре гинекологической заболеваемости, составляя 60,4–65%. За последние 10 лет ВЗОМТ в Российской Федерации увеличилась в 1,7 раз, а затраты на диагностику и лечение больных составляют 50–60% всех расходов на оказание гинекологической помощи населению. Пик бактериальных инфекций приходится на репродуктивный период (55%), оказывая неблагоприятное влияние на репродуктивную, сексуальную, менструальную функции, на функциональное состояние других систем женского организма. У каждой четвертой женщины, перенесшей воспалительные заболевания внутренних половых органов, впоследствии встречаются такие осложнения, как бесплодие, внематочная беременность, хронические тазовые боли и др. [1, 2]. Все изложенное объясняет проблему воспалительных заболеваний придатков матки, которая на протяжении многих лет остается одной из наиболее актуальных в клинической практике.

Этиология и патогенез

В этиологии воспалительных заболеваний матки и придатков основной причиной является комбинированная инфекция с участием 2–5 возбудителей, большинство из которых – анаэробно-аэробные микроорганизмы, многие из которых – сапрофиты. Ведущая роль принадлежит наиболее вирулентным из них – представителям семейства *Enterobacteriaceae,* прежде всего кишечной палочке и стафилококкам. Наиболее часто встречаются комбинации золотистого и эпидермального стафилококка с вульгарным протеем, кишечной и синегнойной палочками. В настоящее время общепризнанно патогенное действие анаэробов. Среди выделенных анаэробных бактерий наиболее часто встречаются пептококки, пептострептококки, бактероиды, фузобактерии, клостридии. Колонизация маточных труб анаэробами происходит в основном вторично. Гонококковая, хламидийная и иная трансмиссивная инфекция, поражая неповрежденный эпителий маточных труб, подготавливает условия для внедрения анаэробов. Важнейшим фактором вирулентности анаэробных бактерий является их капсула, защищающая от воздействия кислорода и способствующая индуцированию гнойного процесса и размножению инкапсулированных штаммов. Установлено потенцирующее влияние анаэробов на рост и размножение аэробных микроорганизмов.

Наряду с условно-патогенными микроорганизмами в этиологии ВЗОМТ продолжает играть существенную роль экзогенная инфекция, в первую очередь гонококковая и хламидийная. Гонококк выделяется у 14–25% больных гнойными воспалительными заболеваниями, однако большинство исследователей считают, что истинная заболеваемость острой восходящей гонореей еще выше и составляет не менее 40% [2]. Низкая частота бактериологического подтверждения диагноза связана с коротким периодом жизни *Neisseria gonorrhoeae,* уменьшением количества возбудителя в очаге воспаления в связи с активацией локальных иммунных процессов, ранним началом приема антибиотиков, воздействием иной микрофлоры, ассоциированной с гонококками и трудностями обнаружения L-форм.

Особое значение среди этиологических факторов ВЗОМТ, особенно у подростков и женщин молодого возраста имеет *Chlamydia trachomatis.* Частота обнаружения *C. trachomatis* в ассоциациях с аэробными и анаэробными бактериями, кишечной палочкой, стафилококками, протеем у больных острыми воспалительными заболеваниями придатков матки колеблется от 0 до 71,7%. Среди возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, этот патоген в настоящее время вышел на 1-е место, причем частота хламидийной инфекции постоянно растет. Например, в Канаде ежегодно регистрируют примерно 450 тыс. новых случаев этой инфекции. Это связано с тем, что у 70–80% инфицированных женщин и 53% мужчин наблюдается бессимптомное течение [3]. Согласно данным В.Н.Серова и Е.О.Панковой (2003 г.), хламидии проявляют наибольший тропизм к клеткам цилиндрического эпителия, вызывая инфекции урогенитального тракта, органов дыхания, конъюнктивы глаза. К поражениям нижнего отдела урогенитального тракта относятся уретрит, парауретрит, барто-

линит, кольпит, цервицит. Последний является первичным и наиболее частым проявлением хламидийной инфекции. Однако клинические признаки хламидийного цервицита – отечность и гиперемия шейки матки, специфические слизисто-гнойные выделения из половых путей – наблюдаются лишь у 1/3 женщин. В большинстве же случаев течение инфекции бессимптомное. При восходящей инфекции поражаются слизистая оболочка матки, труб, яичники, связочный аппарат матки, брюшина, печень. Несмотря на стертое течение хламидийной инфекции у большинства женщин в тканях маточных труб выявляют глубокие нарушения в капиллярном звене микроциркуляторного русла, что приводит к деструкции и аутолизу отдельных клеток ворсинчатого эпителия, снижению сократительной активности маточных труб с их последующей облитерацией и образованием сактосальпинксов. Выраженные нарушения гемодинамики, как правило, необратимы и являются одной из причин неудач в лечении генитального хламидиоза [4].

В последние годы активно обсуждается роль микоплазм в развитии ВЗОМТ. В настоящее время доказана этиологическая роль *Mycoplasma genitalium*. Еще 2 вида (*M. hominis, Ureaplasma urealyticum*) рассматриваются как возможные этиологические агенты, но только при исключении всех других причин воспалительного процесса. Для развития инфекционно-воспалительного процесса особое значение имеет не столько сам факт наличия микоплазм, сколько широта и массивность их распространения, вирулентность конкретного штамма, особенности компенсаторно-приспособительных реакций и иммунного статуса макроорганизма. Существенно, что микоплазмы являются причиной ВЗОМТ как моноинфекция лишь в 10–15% случаев, а в ассоциации с другими патогенными микробами – в 82–88%, в том числе с хламидиями – в 18–20% случаев [5].

Микст-инфекция приводит к усилению патогенности каждого микроорганизма, что выражается в усилении реакции тканей на воспалительный процесс и их деструктивных изменениях. При выраженном процессе в условиях снижения иммунитета под воздействием токсических факторов ассоциированных инфекционных агентов происходят не только деструктивные изменения, но и подавляется фагоцитарная активность лейкоцитов, что приводит к развитию торпидных форм, незавершенному фагоцитозу и хронизации воспалительного процесса. Важнейшим фактором является включение иммунокомплексных механизмов, снижение Т-хелперов и повышенная активность Т-супрессоров с развитием вторичного иммунодефицита.

В последние годы в дебюте и распространении ВЗОМТ все более негативную роль играют социальные и поведенческие факторы: хронические стрессовые ситуации, низкий уровень жизни, алкоголизм, наркомания, курение, юный возраст начала половой жизни, наличие нескольких половых партнеров, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) в анамнезе. Росту ВЗОМТ способствуют внутриматочные вмешательства в течение предшествующих 6 нед, неэффективное в прошлом лечение гонококковой, трихомонадной и хламидийной инфекций, процедура оплодотворения in vitro, бактериальный вагиноз [1, 2, 6]. Нарушение системных и локальных факторов защиты макроорганизма также может способствовать развитию и генерализации воспаления, что может происходить под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов. Гормональные нарушения, иммунодефицит различного происхождения, хронические заболевания, например, сахарный диабет и др., анатомические повреждения шейки матки и ее функциональная неполноценность, частые и необоснованные спринцевания, некоторые виды местной контрацепции и несоблюдение личной гигиены способны нарушить тонкие механизмы защиты организма от инфекции и способствовать ее распространению.

В настоящее время рассматриваются несколько патогенетических механизмов инфицирования внутренних половых органов: интраканаликулярный (восходящий) путь (со сперматозоидами, трихомонадами); через систему региональных лимфатических сосудов (характерен для возникновения инфекции после внутриматочных вмешательств, родов, на фоне внутриматочных контрацептивов); гематогенное распространение инфекции через системные кровеносные сосуды при наличии отдаленных очагов воспаления, локализующихся в различных органах и тканях (туберкулез, пневмония, абсцессы мягких тканей и т.д.). Относительно редко внутренние половые органы вовлекаются в патологический процесс в результате непосредственного контакта с воспалительно-измененным аппендиксом, мочевым пузырем или толстой кишкой (контактный путь). Необходимо отметить, что у каждой женщины распространение возбудителей заболевания может происходить одновременно несколькими путями. Данное положение позволяет объяснить специфику клинических и морфологических проявлений смешанных инфекций, а также обосновать целесообразность пересмотра традиционных схем и методов лечения ВЗОМТ.

Клиническая картина ВЗОМТ полиморфна, зависит от вирулентности микроорганизма и реактивности макроорганизма и складывается из нескольких основных синдромов.

В работах римского врача Корнелиуса Цельса и греческого врача Галена отмечены кардинальные признаки острого воспалительного процесса: краснота (rubor), припухлость (tumor), жар (calor), боль (dolor) и нарушение функции (function laesa). К наиболее типичным жалобам больных ВЗОМТ относятся: бели, боли, нарушение менструальной, репродуктивной функций, симптомы интоксикации. Наряду с перечисленными симптомами может отмечаться синдром нарушения функции смежных органов (мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта – ЖКТ), сексуальные расстройства.

Степень выраженности отдельных симптомов и их возможные комбинации определяются многими факторами: реактивностью организма, инициальным моментом и нозологической формой заболевания, длительностью воспалительного процесса и наличием осложнений, объемом предшествующей антибактериальной терапии, а также характером сопутствующей экстрагенитальной патологии.

В последние годы произошли существенные изменения в клиническом течении ВЗОМТ. Частое отсутствие выраженных клинических проявлений и существенное нарушение общего состояния создают дополнительные трудности в раннем распознавании острой стадии заболевания. Температурная реакция, болезненность при пальпации живота, повышение острофазовых показателей крови стали необязательными симптомами. В настоящее время стертое или проградиентное течение воспалительных заболеваний придатков матки отмечается в 25,7% случаев [5, 7]. В то же время только ранняя диагностика и адекватная терапия острого воспалительного процесса создают условия для выздоровления и полноценной реабилитации больных.

Существуют определенные критерии постановки диагноза. Среди них условно различают критерии 1-й значимости – жалобы, данные анамнеза, клинические проявления, дополнительные методы исследования (лабораторные данные), данные влагалищно-абдоминального и ультразвукового исследования, а также 2-й значимости – иммунологический статус и другие.

В ряде наблюдений отмечено отсутствие согласования результатов общепринятых методов исследования с распространенностью, степенью тяжести воспалительного процесса придатков матки, зачастую отсутствует прямая зависимость между глубиной морфологических изменений придатков матки и остротой клинической симптоматики. Полиморфизм клинической симптоматики ВЗОМТ делает необходимым использование современных неинвазивных (ультразвуковое исследование) и инвазивных (лапароскопия) технологий в диагностике острых ВЗОМТ, что позволяет с высокой степенью точности верифицировать характер, распространенность и степень тяжести воспалительного процесса, во многих случаях является лечебным мероприятием.

Минимальными критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для постановки диагноза ВЗОМТ являются: болезненность при пальпации нижней части жи-

вота, в области придатков матки и болезненные тракции шейки матки. Завышенная диагностическая оценка в этой ситуации является оправданной, поскольку запоздало поставленный диагноз может привести к серьезным для молодой женщины последствиям. Решение о начале лечения современными антибактериальными препаратами должно приниматься еще до появления дополнительных диагностических критериев: субфебрильная или фебрильная температура тела, повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка, лабораторное подтверждение цервикальной инфекции, вызванной гонококками, трихомонадами, хламидиями. К сожалению, доказательные критерии ВЗОМТ (гистопатологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия и ультразвуковые признаки воспалительного процесса) можно выявить лишь в развернутых стадиях заболевания, угрожающих потерей репродуктивного здоровья пациентки и снижения эффективности терапии. Высокая частота хронических форм ВЗОМТ во многом зависит от несвоевременной и недостаточно эффективной терапии в острой стадии заболевания. В решении данной проблемы основное значение имеет именно ранняя диагностика и адекватная терапия острого процесса, так как только своевременное и рациональное лечение способно создать условия для полной реабилитации таких больных.

Лечебная тактика определяется результатами клинико-диагностических исследований, т.е. характером выявленных изменений гениталий и смежных органов малого таза. При проведении лечения необходимо учитывать, что неосложненные и осложненные формы ВЗОМТ отличаются по этиологии, клиническому течению и патоморфологической картине; возбудители инфекции могут приобретать устойчивость к применяемым препаратам, а активность антибактериальных препаратов падает с течением времени; острый и хронический воспалительные процессы сопровождаются нарушением синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, что усиливает системные и локальные признаки инфекционного процесса; ВЗОМТ сопровождаются дисбиотическими процессами кишечника и влагалища, которые усугубляются применением антибактериальных препаратов. Поэтому только комплексное лечение ВЗОМТ может обеспечить оптимальный лечебный эффект.

Основное место в лечении ВЗОМТ принадлежит антибиотикам (см. таблицу). Необходимо отметить, что основная проблема микробиологической диагностики ВЗОМТ связана с трудностями получения материала из очага инфекции, отсутствием достоверной взаимосвязи между микрофлорой, выделяемой из цервикального канала и влагалища, и истинными возбудителями ВЗОМТ. Лишь в 10–25% случаев микробная флора, выделенная из цервикального канала, бывает аналогичной бактериям, обнаруживаемым в экссудате и тканях маточных труб. При изучении лапароскопически полученного материала у пациенток с визуальными признаками воспаления в 63% случаев микрофлора не обнаруживается, при этом она локализуется в толще пораженных воспалением тканях, что подтверждается морфологическими исследованиями удаленных придатков или матки [3]. Поэтому необходимо констатировать, что в реальности антибактериальная терапия ВЗОМТ по большей части является эмпирической, а результаты микробиологических исследований в большей степени вводят в заблуждение, нежели способствуют эффективности терапии. Следовательно, спектр действия антибактериальных препаратов или их комбинаций, назначаемых для лечения ВЗОМТ, должны эмпирически обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая ИППП. В то же время следует предполагать и возможную резистентность микроорганизмов к традиционным антибиотикам. В силу того, что практически ни одно лекарственное средство не является активным против всех возбудителей ВЗОМТ, выбор антибактериальных препаратов в таких случаях сегодня основан на комбинированном применении антибиотиков с целью обеспечения перекрытия спектра основных, в том числе устойчивых возбудителей.

При выборе препарата учитывают спектр и механизм действия антибиотика, его биодоступность, всасывание, особенности метаболизма и экскреции. Ряд международных руководств по лечению ВЗОМТ, составленных учеными США, стран Европы и специалистами ВОЗ, основывающимися на руководстве Центра по контролю инфекционных заболеваний (CDC) США, базируются на схемах, не включающих воздействие на анаэробную флору. Схемы, предложенные отечественными исследователями, являются более адаптированными к требованиям российской клинической практики с учетом региональных особенностей антибиотикочувствительности и резистентности и этиологического фактора ВЗОМТ.

При выборе антибактериальной терапии учитывают особенности:

- антибактериального препарата (механизм, спектр активности, фармакокинетика, побочные эффекты и т.д.);
- самого организма (возможность аллергических реакций, индивидуальная переносимость антибиотиков, состояние тех органов или систем, в отношении которых возможно токсическое действие препарата);
- воспалительного процесса и степень его тяжести.

Учитывая полиэтиологичность факторов, вызывающих ВЗОМТ, невозможно использование какой-либо монотерапии, поскольку ни один антибиотик не может рассматриваться как идеальный. Препаратами выбора являются комбинация антибактериальных препаратов с бактерицидным типом действия, способных пенетрировать в очаг воспаления, и обладающих активностью ко всем потенциально возможным возбудителям, включая возбудителей-ассоциантов. При уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности лечение корригируется: производится смена препаратов, переход на монотерапию или препарат более узкого целенаправленного спектра действия (деэскалационный принцип выбора антибактериальной терапии). Необходимо учитывать анамнестические данные о наличии аллергической реакции, индивидуальной переносимости конкретного препарата или группы антибиотиков, а также состояние тех органов и систем, в отношении которых возможно токсическое действие препарата или его комбинаций.

С учетом этиологии в лечении ВЗОМТ используют группы β-лактамов (пенициллины или цефалоспорины).

Учитывая распространенность приобретенной устойчивости микроорганизмов к пенициллинам, связанной с продукцией β-лактамаз, разрушающих β-лактамы пенициллинов, для преодоления антибиотикорезистентности используются комбинированные (ингибиторозащищенные) пенициллины: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, в состав которых входят ингибиторы β-лактамаз, способные необратимо подавлять активность этих ферментов. Именно эти препараты являются предпочтительными при назначении антибиотиков пенициллинового ряда.

Общим свойством всех цефалоспоринов I–IV поколений является отсутствие значимой активности в отношении энтерококков, метициллинорезистентных стафилококков и листерии. При лечении ВЗОМТ, особенно тяжелых форм, предпочтительнее назначать цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтриаксон). За рубежом широкое распространение получили цефалоспорины II поколения с улучшенной антианаэробной активностью (цефотетан, цефокситин). Однако в России эти препараты не используются, к тому же по антианаэробной активности они уступают ингибиторозащищенным пенициллинам (амоксициллин/клавуланат) и нитроимидазолам (метронидазол).

Учитывая меньший спектр влияния пенициллинов и цефалоспоринов на анаэробную флору и внутриклеточную инфекцию (хламидии, микоплазмы), их целесообразно комбинировать с макролидами или доксициклином, нитроимидазолами.

Карбапенемы также относятся к β-лактамным антибиотикам. Они характеризуются более высокой чувствительностью к действию бактериальных β-лактамаз по сравнению с пенициллинами и цефалоспоринами, обладают более широким спектром активности и применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая нозо-

Основные характеристики и особенности применения наиболее используемых антибиотиков

Международное непатентованное наименование	$T_{1/2}$, ч	Режим дозирования	Особенности лекарственных средств
Оксациллин	0,5–0,7	Внутрь Взрослые: 0,5–1,0 г 4 раза в сутки за 1 ч до еды	Антистафилококковый пенициллин. При приеме внутрь не создает высоких концентраций в крови. Показания: стафилококковые инфекции (кроме вызванных MRSA)
Ампициллин	1	Внутрь Взрослые: 0,5 г 4 раза в сутки за 1 ч до еды Парентерально Взрослые: 2–6 г в сутки в 4 введения	Спектр активности расширен за счет *Escherichia coli,* сальмонелл, шигелл, не продуцирующих β-лактамазы штаммов *Haemophilus influenzae.* При приеме внутрь не создает высоких концентраций в крови. Может вызвать неаллергическую сыпь
Амоксициллин/клавуланат	1,3/1	Внутрь Взрослые: 0,375–0,625 г 2–3 раза в сутки Внутривенно Взрослые: 1,2 г 3–4 раза в сутки	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов *H. influenzae,* некоторых представителей *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides fragilis*
Ампициллин/сульбактам	1/1	Внутрь Взрослые: 0,75–1,5 г в сутки в 2 приема Парентерально Взрослые: 1,5–12 г в сутки в 3–4 введения	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов *H. influenzae,* некоторых представителей *Enterobacteriaceae* и *B. fragilis.* Более широкие возможности при инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, для профилактики в хирургии
Тикарциллин/клавуланат	1/1	Внутривенно Взрослые: 3,1 г каждые 6–8 ч, при тяжелых инфекциях – каждые 4 ч	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов *H. influenzae,* некоторых представителей *Enterobacteriaceae* и *B. fragilis.* Применяется при нозокомиальных инфекциях
Пиперациллин/тазобактам	1/1	Внутривенно Взрослые и дети старше 12 лет: 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч путем медленной инфузии в течение 30 мин	Широкий спектр, охватывающий большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, *B. fragilis.* Применяется при нозокомиальных инфекциях. Не назначается детям до 12 лет
Цефазолин	1,5–2	Внутривенно и внутримышечно Взрослые: 2,0–6,0 г в сутки в 2–3 введения	Цефалоспорин I поколения. Преимущественная активность в отношении грамположительных кокков. Показания: периоперационная профилактика в хирургии, амбулаторные инфекции кожи, мягких тканей
Цефотаксим	1	Внутривенно и внутримышечно Взрослые: 3,0–8,0 г в сутки в 3–4 введения При неосложненной гонорее 0,5 г внутримышечно однократно	Базовый III поколения. Высокая активность в отношении стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов. Показания: тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции, менингит, острая гонорея
Цефтриаксон	6–8,5	Внутривенно и внутримышечно Взрослые: 1,0–2,0 г в сутки При острой гонорее 0,25 г в сутки, внутримышечно однократно	Базовый цефалоспорин III поколения. Отличия от цефотаксима: длительный $T_{1/2}$; экскреция с мочой и желчью; может вызывать псевдохолелитиаз
Цефепим	2	Внутривенно Взрослые: 2,0–4,0 г в сутки в 2 введения	Цефалоспорин IV поколения. Высокая активность в отношении энтеробактерий, *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов. Активность в отношении некоторых штаммов, устойчивых к III поколению цефалоспоринов. Более высокая устойчивость к β-лактамазам широкого и расширенного спектра действия. Показания: тяжелые нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентной флорой; инфекции на фоне нейтропении
Имипенем/циластатин	1	Внутривенно Взрослые: 0,5–1,0 каждые 6–8 ч	Нейротоксичен
Меропенем	1	Внутривенно Взрослые: 0,5–1,0 г каждые 8 ч	Отличия от имипенема: • несколько более активен в отношении грамотрицательных бактерий; • менее активен в отношении стафилококков и стрептококков; • не активируется в почках, не обладает просудорожной активностью; • реже вызывает тошноту и рвоту; можно вводить болюсно в течение 5 мин
Эритромицин	1,5–2,5	Внутрь (за 1 ч до еды) 0,25–0,5 г 4 раза в сутки Внутривенно Взрослые: 0,5–1,0 г 4 раза в сутки	Пища значительно снижает биодоступность при приеме внутрь. Частое развитие нежелательных реакций со стороны ЖКТ. Клинически значимое взаимодействие с другими лекарственными средствами (теофиллин, карбамазепин, терфенадин, цизаприд, дизопирамид, циклоспорин и др.)
Кларитромицин	3–7	Внутрь Взрослые: 0,25–0,5 г 4 раза в сутки Внутривенно Взрослые: 0,5 г каждые 12 ч в разведении физиологическим раствором	Отличия от эритромицина: • более высокая активность в отношении *Helicobacter pylori* и атипичных микобактерий; • лучшая биодоступность при приеме внутрь; • более высокие концентрации в тканях; • имеет активный метаболит; • при почечной недостаточности возможно увеличение $T_{1/2}$; • не применяется у детей, при грудном вскармливании, беременности
Рокситромицин	10–12	Внутрь (за 1 ч до еды) Взрослые: 0,3 г в сутки в 1–2 приема	Отличия от эритромицина: • более высокая биодоступность; • более высокие концентрации в крови и тканях; • пища не влияет на всасывание; • при тяжелой почечной недостаточности возможно увеличение $T_{1/2}$; • лучше переносится; • менее вероятны лекарственные взаимодействия; • не применяется при беременности и грудном вскармливании
Азитромицин	35–55	Внутрь Взрослые: в 1-й день 0,5 г, 2–5-й день – 0,25 г в 1 прием, при остром хламидийном уретрите и цервиците 1,0 г однократно Внутривенно: 1–2-й день 0,5 г однократно, 3–7-й день 0,25 г внутрь однократно	Отличия от эритромицина: • обладает активностью в отношении *H. influenzae;* • действует на некоторые энтеробактерии; • биодоступность меньше зависит от приема пищи, но желательно принимать натощак; • самые высокие среди макролидов концентрации в тканях; • менее высокие концентрации в крови; • лучше переносится; • прием 1 раз в сутки; • применяется короткими курсами; • минимальные лекарственные взаимодействия
Джозамицин	1,5–2,5	Внутрь Взрослые: 0,5 г 3 раза в сутки	Отличия от эритромицина: • пища не влияет на биодоступность; • лучше переносится; • менее вероятны лекарственные взаимодействия

Примечание. $T_{1/2}$ – период полувыведения; MRSA – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus;* PRSA – пенициллинорезистентный *S. aureus.*

комиальные. Чаще они используются как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии.

Основное клиническое значение при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, имеют аминогликозиды – один из ранних классов антибиотиков. При совместном использовании их с пенициллиновыми и цефалоспориновыми антибиотиками наблюдается синергизм в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных микроорганизмов. Следует отметить, что для России характерна высокая степень распространения устойчивости среди грамотрицательных бактерий к гентамицину, что, вероятно, связано с необоснованно широким применением гентамицина.

Фторхинолоны по механизму действия отличаются от других антимикробных средств, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных штаммов микроорганизмов. Фторхинолоны отличаются широким спектром активности, хорошей фармакокинетикой. Наличие у ряда препаратов лекарственных форм для внутривенного введения и приема внутрь в сочетании с высокой биодоступностью последних дает возможность проводить ступенчатую терапию, сопоставимую по клинической эффективности.

Основным клиническим значением макролидов является их влияние на грамположительные кокки и внутриклеточные возбудители (хламидии, микоплазмы, кампилобактер, легионеллы). Макролиды относятся к классу наименее токсичных антибиотиков. Антимикробный эффект – бактериостатический, обусловлен нарушением синтеза белка рибосомами, однако в высоких концентрациях макролиды способны действовать бактерицидно на некоторые виды микроорганизмов. Кроме антибактериального действия, 14–15-членные макролиды обладают умеренной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью.

Тетрациклины, в связи с появлением в последнее время большого количества резистентных к ним микроорганизмов и многочисленных нежелательных реакций, применяют ограниченно. Наибольшее клиническое значение они сохраняют при хламидийной инфекции.

Линкосамиды (линкомицин, клиндамицин) обладают узким спектром антимикробной активности. Применение в гинекологии связано с их воздействием на неспорообразующую анаэробную флору (пептококк, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды), являющиеся наиболее частыми возбудителями ВЗОМТ.

Необходимо также учитывать способность применяемых препаратов проникать в очаги инфекции и накапливаться в терапевтической концентрации. Важным фактором распределения при этом является их способность связываться с белками плазмы крови и тканей. Следует иметь в виду, что антимикробной активностью и способностью распределяться в тканях обладает лишь не связанная с белками фракция антибиотика. Поэтому в начале острого процесса более целесообразно использовать препараты, связывание с белками плазмы крови которых не превышает 50% (таривид – 25%, ампициллин – 25%, цефалексин – 15–25%, цепорин – 25% и др.). Использование в начале заболевания таких антибиотиков, как оксациллин (связывание с белками сыворотки крови – 92%), кефзол (86%), цефалотин (60%), которые быстро связываются с белками крови, не оправданно. В то же время данные антибиотики эффективны при гнойных процессах с пиемическими очагами, отличающимися избирательной потерей белка. В этих случаях альбумин крови служит транспортным механизмом, обеспечивая доставку антибиотиков к месту размножения микробов [5].

С учетом перечисленных свойств основных классов антибиотиков, используемых в акушерстве и гинекологии, а также особенностей этиологии воспалительного процесса для лечения ВЗОМТ предпочтительны следующие схемы лечения: амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам в сочетании с доксициклином или макролидами(азитромицин, спирамицин, эритромицин); цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон) в сочетании с доксициклином или макролидами (азитромицин, спирамицин, эритромицин) и метронидазолом.

В настоящее время широкое применение в клинической практике имеет азитромицин, обладающий широким спектром антимикробной активности как в отношении грамположительных кокков (*Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae,* стрептококков групп CF и G, *S. aureus, S. viridans*), грамотрицательных микроорганизмов (*Neisseria gonorrheae, Gardnerella vaginalis, Hemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, B. parapertussis, Legionella pneumophila, H. ducrei, Compilodacter jejuni*); анаэробных (*Bacteroides bivius, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus* spp.), внутриклеточных возбудителей (в том числе *C. trachomatis, M. hominis, Ureaplasma urealiticum*), а также *Treponema pallidum, Borrelia burdorferi.*

Азитромицин обладает рядом уникальных свойств, обеспечивающих ему преимущества по сравнению с антибиотиками других групп: лучшим всасыванием и большей биодоступностью (около 37%), обусловленными более высокой, чем эритромицин, стабильностью в кислой среде желудка; большим объемом распределения за счет высокой способности после всасывания быстро проникать из плазмы в ткани; способностью длительно (в течение 5–7 дней) сохранять высокую концентрацию в тканях. Благодаря фармакокинетическим особенностям азитромицина (Сумамед®) препарат быстро всасывается из плазмы в ткани и клетки макроорганизма; проникает внутрь фагоцитарных клеток и транспортируется с ними в очаг воспаления; создает высокие и стабильные терапевтические концентрации в инфицированных тканях, сохраняющиеся в течение 5–10 дней после прекращения приема препарата, обеспечивая длительный $T_{1/2}$ (24–72 ч) и оказывая постантибиотический эффект. Таким образом, уникальный фармакокинетический профиль препарата Сумамед® обеспечивает одноразовый суточный прием и высокую комплаентность терапии.

Недостаточная эффективность антибактериальной терапии может быть обусловлена:

- особенностями микроорганизма (резистентность к антибактериальным препаратам, атипичные формы бактерий – L-формы, инкапсулированные штаммы);
- особенностями макроорганизма: снижение защитных сил, наличие естественных и патологических барьеров, препятствующих проникновению препарата в очаг воспаления (капсула тубоовариального абсцесса);
- неправильной тактикой лечения: ошибки, допущенные при топической диагностике заболевания, определение степени тяжести и распространения патологического процесса, позднее начало лечения, неадекватные схемы, беспорядочное назначение большого количества препаратов и т.д.

Комплексная патогенетическая терапия предполагает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, воздействующих на активность медиаторов и модуляторов воспаления (аспирин, пирамидон, индометацин, напросин, пироксикам, диметилсульфоксид). Показано применение антигистаминных препаратов. Большое значение необходимо придавать восстановлению морфофункционального потенциала поврежденных тканей: коррекции метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановлению гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Данный этап лечения крайне важен, должен быть хорошо продуманным и достаточно продолжительным. Целесообразно проведение метаболической терапии, направленной на усиление тканевого обмена и устранение последствий гипоксии. С целью профилактики развития дисбактериоза в течение 10–12 дней возможно использование эубиотиков и пробиотиков.

Прогностическими факторами, определяющими адекватность консервативного лечения, служат динамика лихорадки, перитонеальных симптомов, показателей крови, отражающих острую фазу воспаления [1, 4, 7]. Отсутствие эффекта от консервативной терапии или недостаточная его

выраженность являются показанием к оперативной лапароскопии или лапаротомии.

У женщин репродуктивного возраста при абсцессах яичников, пузырно-маточного и прямокишечно-маточного углублений, а также тубоовариальном абсцессе кистозной структуры для сохранения репродуктивной функции возможно использование методики дренирования при лапароскопии. При дренировании производят аспирацию воспалительного экссудата с последующим его цитологическим и бактериологическим исследованием, санацию патологического очага растворами антисептиков и/или антибиотиков. При проведении лапароскопии создается возможность оценить выраженность воспалительного процесса, произвести аспирацию выпота из брюшной полости, санацию брюшной полости антисептиками и антибиотиками, разделение спаек между маточными трубами, яичниками, соседними органами, при необходимости произвести освобождение от спаек фимбриального отдела маточных труб, вскрыть гнойные тубоовариальные образования, эвакуировать гной. При острых гнойных ВЗОМТ целесообразно проведение динамической лапароскопии, с помощью которой возможно оценить регресс острого воспаления, снизить частоту осложнений гнойного процесса, улучшить отдаленные результаты лечения больных. Своевременное выполнение лечебной лапароскопии увеличивает шансы на сохранение репродуктивной функции. В более запущенных случаях, когда образовались капсула абсцесса или пиосальпинкса, плотные сращения между внутренними половыми органами, эффективность лапароскопического лечения значительно ниже, а восстановление фертильности весьма проблематично.

Оперативное лечение ВЗОМТ показано при:

- наличии гнойных тубоовариальных образований (пиосальпинкс, абсцесс яичника, пиовар, тубоовариальный абсцесс), не поддающихся консервативной медикаментозной терапии (при отсутствии условий для эндохирургического лечения или дренирования их под контролем трансвагинальной эхографии);
- рецидивирующем течении гнойной инфекции с тенденцией к генерализации и образованию тубоовариальных абсцессов;
- наличии осложнений гнойных воспалительных образований придатков матки, в том числе угрозе или наличии перфорации пиосальпинкса, тубоовариального абсцесса с развитием разлитого перитонита; сепсисе; сформировавшихся пузырно-придатковых и брюшностеночно-придатковых свищах;
- образовании внутрибрюшных абсцессов.

Традиционное хирургическое вмешательство является методом выбора при лечении пациентов с гнойными тубоовариальными образованиями в пре- и постменопаузальном периоде, а также при сочетании гнойной инфекции гениталий с доброкачественными опухолями матки и придатков.

Следует отметить, что применение алгоритма дифференцированного лечения пациенток с различными формами и вариантами течения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки с использованием инструментальных методов дренирования под контролем трансвагинальной эхографии и лапароскопии позволяет во многом снизить частоту выполнения радикальных хирургических вмешательств у женщин репродуктивного возраста, уменьшить количество гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде и сохранить нормальную менструальную, а зачастую и репродуктивную функции у женщин в возрасте до 35 лет.

Список использованной литературы

1. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. М.: МЕДпресс, 2001.

2. Sweet RL, Weisenfeld HC. Pelvic inflammatory disease. London and New York: Taylor&Francis 2006; 173 p.

3. Рафальский В.В., Довгань Е.В., Иванян А.Н. и др. Практика применения антимикробных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в Российской Федерации. Акушерство и гинекология. 2011; 5: 88–93.

4. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 1996.

5. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 1072.

6. Рубнов В.А. Инфекция и антимикробная терапия. 2002; 4 (1): 18–23.

7. Панкова Е.О. Современные подходы к диагностике и лечебной тактике гнойно-воспалительных заболеваний женских половых органов. М., 2004.

8. Коэн Д. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. 2002; 4 (4): 300–13.

9. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. М., 2000.

10. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии. М., 2002.

11. Яковлев С.В. Формуляр антибактериальной терапии и профилактики инфекций в акушерстве и гинекологии. Гинекология, 1999; 3: 83–5.

12. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The sanford Guide To Antimicrobial Therapy. 30th ed 2000: 17–8.

———— * ————