

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО САЛЬПИНГООФОРИТА ХЛАМИДИЙНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Лискович В.А., Наумов И.А., Полудень Н.Б.

Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

Воспалительные процессы придатков матки на протяжении многих лет занимают первое место в структуре гинекологических заболеваний и являются одной из ведущих причин нарушения репродуктивной функции женщины [1, 4, 5]. В литературе достаточно широко освещены вопросы этиопатогенеза, морфологии, диагностики и лечения хронических сальпингоофоритов хламидийной этиологии [9].

По данным ВОЗ и многочисленных отечественных и зарубежных исследователей, уrogenитальный хламидиоз является одним из самых распространенных заболеваний, передаваемых половым путем: около 10% молодых сексуально активных людей поражены хламидийной инфекцией. Ежегодная заболеваемость хламидиозом в мире составляет около 89 млн. случаев [3].

Хламидийная инфекция у женщин связана с серьезными нарушениями репродуктивной функции и репродуктивными осложнениями. Современные методы диагностики позволяют выявить эту инфекцию у каждой 2-й женщины с хроническим воспалением органов мочеполовой системы, у 87% - с невынашиванием беременности. На основании данных литературы можно утверждать, что примерно у 50% женщин, страдающих бесплодием, этиологическим фактором является хламидийная инфекция, а при трубном бесплодии эта цифра приближается к 70–75% [6, 13].

В настоящее время в большинстве случаев комплексное лечение пациенток с хроническим воспалением придатков матки хламидийной этиологии проводится в условиях дневного стационара женской консультации [7, 12]. Поскольку *Chlamydia trachomatis* - внутриклеточный паразит, выбор препаратов ограничивается теми, которые способны проникать внутрь клетки. При этом для элиминации *C. trachomatis* часто применяются фторхинолоны [8].

Однако с развитием специализированных видов амбулаторно-поликлинической помощи (так называемые отделения «Брак и семья») возникла необходимость в выделении группы больных с обострениями хронических сальпингоофоритов хламидийной этиологии, которым обеспечивается эффективное амбулаторное лечение в условиях данного рода учреждений. Залогом успеха такого лечения следует признать применение пероральных химиопрепаратов с направленным спектром антимикробного действия, в первую очередь, макролидов [2].

К макролидам относятся антибиотики, содержащие в молекуле макроциклическое лактановое кольцо, связанное с одним или несколькими углеродными остатками. Различия в химической структуре макролидов не столь существенны, но их физико-химические и биологические качества различаются. 14-членные макролиды - эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, рокситромицин; 15-членный - азитромицин; 16-членные - джозамицин и спирамицин. Макролиды «нового поколения» незначительно отличаются от эритромицина по спектру действия, но имеют неполную перекрестную устойчивость с ним, улучшенную фармакокинетику и повышенный профиль безопасности [2].

Важно подчеркнуть, что для макролидов не характерна перекрестная устойчивость с антибиотиками других групп, и в высоких дозах они могут оказывать бактерицидное

действие. Особое значение имеет способность макролидов накапливаться в клетке и воздействовать на внутриклеточного возбудителя – хламидию [9].

Имеется значительное число публикаций, свидетельствующих о том, что некоторые ранние макролиды и, прежде всего, спирамицин по спектру антимикробной активности, фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам, клинической эффективности и безопасности не только не уступают другим представителям этого класса, но и по ряду показателей превосходят их [10, 15].

Результаты значительного числа клинических исследований свидетельствуют о клинико-микробиологической эффективности спирамицина при заболеваниях, вызванных возбудителями, характеризующимися умеренной или даже низкой чувствительностью к препарату *in vitro*.

В связи с этим была сформулирована концепция о «парадоксе спирамицина», которая объясняет его более высокую клиническую эффективность по сравнению с умеренной активностью *in vitro* [17]:

- создание высоких и длительно сохраняющихся концентраций в тканях;
- накопление в больших количествах внутри клеток, что обеспечивает бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей;
- депонирование в макрофагах и нейтрофилах, с помощью которых осуществляется транспортировка в очаг воспаления;
- наличие выраженного постантибиотического эффекта, уровень которого выше, чем у многих других макролидов;
- иммуномодулирующий эффект.

Воздействие препарата на специфические и неспецифические защитные реакции макроорганизма является важным компонентом противоинфекционной резистентности. Спирамицин повышает активность Т-киллеров, накапливается в нейтрофилах и макрофагах, усиливает их фагоцитарную активность и миграцию в очаг воспаления. Кроме того, препарат влияет на окислительные реакции в фагоцитах и способствует их дегрануляции, повышает продукцию противовоспалительного цитокина (интерлейкина-10) моноцитами, уменьшает выработку провоспалительных цитокинов моноцитами (интерлейкина-1, TNF) и лимфоцитами (интерлейкина-2), снижает образование медиаторов воспаления – простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов [16]. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных средств.

Таким образом, перечисленные свойства объясняют высокую бактерицидную активность и высокую клиническую эффективность спирамицина в отношении *S. trachomatis*.

Максимальный уровень спирамицина в сыворотке крови определяется в среднем через 3–4 ч после применения внутрь и составляет при приеме 1 г препарата 0,39–1,38 мг/л, 2 г — 0,89–3,38 мг/л. Показатели биодоступности спирамицина отличаются вариабельностью (от 10 до 60%) и не зависят от приема пищи. Спирамицин характеризуется самым низким уровнем связывания с белками плазмы по сравнению с другими макролидами — всего 15–18% [13]. Спирамицину свойственна липофильность, что обеспечивает его способность к транслокации во многие ткани и среды организма. Высокая концентрация спирамицина отмечается в органах и тканях малого таза (маточные трубы, яичники, миометрий), слизистой оболочке наружных половых органов [14].

Цель исследования: оценить сравнительную эффективность антибиотикотерапии в лечении больных с обострением хронического сальпингоофорита хламидийной этиологии.

Материал и методы

Обследованы 40 больных с обострением хронического сальпингоофорита хламидийной этиологии в возрасте 18-38 лет.

Оценке подлежали анамнестические данные, результаты общеклинических, специальных, инструментальных, лабораторных и ультразвуковых методов обследования. Критериями включения в обследуемую группу являлись подтвержденный урогенитальный хламидиоз (РИФ, ИФА, ПЦР) и наличие клинически подтвержденных проявлений обострения хронического воспалительного процесса придатков матки.

Всем женщинам проводилось УЗИ в динамике менструального цикла на 5-9 день и 21-25 день с использованием конвексных и линейных датчиков.

Всем больным была проведена комплексная противовоспалительная терапия: антибактериальная, дезинтоксикационная, десенсибилизирующая и общеукрепляющая.

Для лечения пациенток применяли две схемы антимикробной химиотерапии:

- 1) в условиях консультативно-диагностического отделения «Брак и семья» Гродненского областного клинического перинатального центра применялся спирамицин (Дорамицин, World Medicine) по 3 млн МЕ внутрь 3 раза в сутки – 20 наблюдений;
- 2) в условиях дневного стационара женской консультации №2 г. Гродно применялся антибиотик фторхинолоновой группы - офлоксацин -по 300 мг/сутки 2 раза в сутки – 20 наблюдений.

Препараты назначались в сочетании с метронидазолом или тинидазолом. Общая продолжительность антибактериальной терапии составила 10 суток. Побочных явлений при приеме препаратов не зарегистрировано.

Основными критериями эффективности терапии считали:

- купирование клинических симптомов заболевания (боль, лихорадка, бели, дизурические расстройства);
- отсутствия рецидивов заболевания при наблюдении;
- отсутствия этиологического возбудителя.

Оценку эффективности медикаментозной терапии осуществляли в следующие сроки: 1, 3, 7, 10 сутки от момента начала лечебных мероприятий и далее через 3 месяца после окончания терапии на основании результатов ПЦР.

Статистическая обработка проводилась с применением пакета статистических программ STATISTIKA 6.0.

Результаты и обсуждение

Как установлено в процессе исследования больные обеих групп не различались по социальным и медико-демографическим показателям.

Высшее образование имели 17,5% обследованных, незаконченное высшее – 5%, среднее специальное – 35%, среднее – 37,5%, неполное среднее – 5%. 15% женщин либо временно не работали или не имели определенной занятости, 5% - выполняли работу, не соответствующую полученному образованию, 10% - были заняты временно на сезонной работе.

30% пациенток воспитывались в неполных семьях.

Материальная обеспеченность была удовлетворительной у 35% женщин.

В первичном браке состояли и проживали с семьей 35% обследованных, 12,5% - проживали в гражданском браке, 5% - в повторном браке, 45% - были не замужем, 52,5% - имели детей.

Средний возраст больных составил $28,0 \pm 5,86$ лет, длина тела - $1,64 \pm 0,07$ м, масса тела - $60,08 \pm 1,17$ кг.

При определении степени оволосения по шкале Ferriman и Gallwey гирсутное число составило $12,68 \pm 0,43$, гормональное число - $8,82 \pm 0,34$.

При оценке степени развития молочных желез по схеме Таннера у большинства обследованных выявлена IV степень (40% женщин) и V степень (35% женщин) развития молочных желез.

Возраст наступления менархе составлял $12,69 \pm 0,46$ лет. Возраст менархе до 12 лет был зарегистрирован у 7 обследованных, после 15 лет - у 16 женщин. Регулярные менструации установились сразу у 50% обследованных, в течение 1 года - у 40% женщин. Нерегулярный менструальный цикл зарегистрирован у 10% женщин.

Продолжительность менструального цикла составила $27,58 \pm 0,74$ дня, продолжительность менструации - $5,05 \pm 0,41$ дня. Продолжительность менструации менее двух суток зарегистрирована у 5 женщин, более пяти суток - у 18 обследованных.

Умеренные менструальные выделения отмечали 75% женщин, скудные - 5%, обильные менструации выявлены у 20% женщин.

В фолликулиновой фазе у 12,5% женщин была высокая эстрогенная насыщенность, низкая – у 5%, у остальных – умеренная. В лютеиновой фазе высокая эстрогенная насыщенность зарегистрирована у 55% обследованных, низкая – у 5%, у остальных – умеренная.

Продолжительность лютеиновой фазы менструального цикла составила $10,32 \pm 0,64$ дня.

Продолжительность лютеиновой фазы менее 10 дней выявлена у 12,5% женщин. У 6 обследованных зафиксирован монофазный тип кривой базальной температуры.

Средний возраст начала половой жизни составлял $17,27 \pm 4,75$ лет. Половые контакты с постоянным партнером имели 52,5% обследованных, с 2 и более партнерами – 35%.

Методами физиологической контрацепции пользовались 17,58% обследованных, барьерными - 30% женщин, гормональной – 22,5%, внутриматочной – 12,5% женщин. 17,5% женщин систематически не предохранялись.

Срочные роды в анамнезе имели 47,5% пациенток, аборт – 12,5%, РМЦ - 25%, выкидыши – 5% обследованных.

Вульвовагинитами до начала половой жизни страдали 5% женщин.

Сочетанная гинекологическая патология была выявлена у 65% обследованных: эрозия шейки матки зарегистрирована у 45% обследованных, кандидоз – у 20%, неспецифические вагиниты – у 17,5%, уреа-микоплазмоз – у 12,5%, трихомонадные вагиниты – у 7,5%, гонорея – у 1 женщины.

22,5% женщин имели в анамнезе диатермокоагуляции шейки матки; 8% - диагностические внутриматочные манипуляции и длительный прием антибиотиков; 7,5% - криодеструкции, 1 женщина перенесла операцию на органах малого таза. Травмы промежности или шейки матки в родах были у 7,5% женщин.

На 1 женщину приходилось более 1,2 экстрагенитальных заболеваний. Наиболее часто регистрировались хронический тонзиллит – 27,5%, эутиреоидный зоб – 12,5%, анемию – 15%, хронический пиелонефрит – 15%, хронически цистит – у 10%, хронический колит – 5%.

Длительность основного заболевания до момента обращения варьировала от нескольких часов до нескольких дней. Основными его клиническими проявлениями были боли различной интенсивности, локализованные в нижних отделах живота (100%), лихорадка субфебрильного типа (100%) и дизурические расстройства (10%).

Жалобы на обильные гнойные выделения из половых путей предъявляли 8 (20%) женщин, умеренные – 10 (25%), скудные – 21 (52,5%). При этом выделения из половых путей с неприятным запахом отмечали 9 (22,5%) больных.

При лабораторном обследовании у 25% больных зарегистрировано увеличение количества лейкоцитов в крови, составившее $15,11 \pm 2,34 \times 10^9/\text{л}$. Ускорение СОЭ до $24,35 \pm 5,47$ мм/ч зарегистрировано у 35% женщин. При иммунологическом исследовании уровень Ig A составил $162,3 \pm 1,6$ мг%, Ig M - $222,5 \pm 1,5$ мг%, Ig G - $1170,1 \pm 1,4$ мг%.

Во всех наблюдениях клинический диагноз был верифицирован бактериологическим исследованием, а также данными трансвагинальной эхографии.

При влагалищном исследовании у всех пациенток пальпировали утолщенные болезненные придатки матки, также у всех больных отсутствовало напряжение сводов влагалища.

Помимо лабораторных анализов всем пациенткам данной группы выполнено трансвагинальное ультразвуковое сканирование (рис. 1.).



Рис. 1. Больная М. Трансвагинальное ультразвуковое сканирование. Обострение хронического сальпингита.

Как свидетельствуют проведенные исследования, эффективность консервативной терапии больных сальпингоофоритом зависела от рационального выбора антибиотика.

Несмотря на то, что клинический эффект, выразившийся в купировании клинических симптомов заболевания (боль, лихорадка, бели, дизурические расстройства) был достигнут по окончании терапии у всех больных обеих групп, анализ результатов антимикробной терапии показал, что имелись достоверные отличия в эффективности различных схем антимикробной терапии.

Так, только антимикробная терапия спирамицином (Дорамицин, World Medicine) дала убедительный сочетанный клинический и лабораторный эффект. Контрольные исследования показали, что хламидии были элиминированы у 100% больных, что сопровождалось отсутствием рецидивов заболевания на протяжении 3-х месяцев наблюдения у всех пациенток.

Микробиологическая эффективность применения офлоксацина по результатам первого контрольного обследования через 10 дней после начала терапии оказалась достоверно более низкой и составила 75% ($P < 0,05$). В течение 3 месяцев наблюдения микробиологически верифицированная персистенция хламидий после лечения сохранилась у 2 женщин (10%), что привело у них к рецидиву заболевания.

Заключение

Таким образом, в современных условиях применение спирамицина (Дорамицин, World Medicine) для лечения больных с обострениями хронического сальпингоофорита хламидийной этиологии является более клинически и микробиологически оправданным.

Литература

1. Адамян, Л.В. Современные подходы к хирургическому лечению гнойно-воспалительных образований органов малого таза / Л.В. Адамян, А.В. Козаченко // Эндоскопия в гинекологии / Под редакцией В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - Москва, 1999. - С. 418-424.
2. Антибактериальная терапия: Практическое руководство / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Москва, 2000. — 184 с.
3. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. — Москва: Мед. лит., 2003. — 272 с.
4. Краснопольский, В.И. Современные методы диагностики тяжелых гнойных воспалительных заболеваний внутренних половых органов / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина и др. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1999, №2. - С. 23-28.
5. Кулаков, В.И. Гинекология / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.С. Гаспаров. — Москва: Мед. информ. агентство, 2005. — 616 с.
6. Мавров, И.И. Хламидийная инфекция: активное изучение проблемы / И.И. Мавров // Журнал дерматологии и венерологии. — 2001, №12. — С.4–10.
7. Майоров, М.В. Местное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний в практике амбулаторной гинекологии / М.В. Майоров // Провизор. — 2001, №16. — С.36–37.
8. Майоров, М.В. Применение фторхинолонов в практике амбулаторной гинекологии / М.В. Майоров // Провизор. — 2000, №10. — С.38–39.
9. Савичева, А.М. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии / А.М. Савичева, М.А. Башмакова, Н.Г. Кошелева и др. — Санкт-Петербург, 2002. — 47 с.

10. Страчунский, Л.С. Спирамицин: место в современной химиотерапии (классика и современность) / Л.С. Страчунский, А.В. Веселов // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 286–297.
11. Allen, H.H. Spiramycin concentrations in female pelvic tissues, determined by HPLC: a preliminary report / H.H. Allen, M.W. Khalil, D. Vachon et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 1988, №22. — P. 111–116.
12. Bevan, C.D. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease / C.D. Bevan, G.L. Ridgway, C.D. Rothermel // J. Int. Med. Res. - 2003, №31(1). — P. 45-54.
13. Campbell, W. The treatment Chlamydia trachomatis infection in woman / W. Campbell, M. Dodson // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1990, №162. — С. 342–347.
14. Descotes, J. Chemical structures and safety of spiramycin / J. Descotes // Drug. Invest. — 1993, №6 — P. 43–48.
15. Dylewski, J. Comparison of spiramycin and doxycycline for treatment of Chlamydia trachomatis genital infections / J. Dylewski, B. Clecner, J. Dubois et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1993, №37. — P. 1373–1374.
16. Labro, M.T. Pharmacology of spiramycin / M.T. Labro // Drug. Invest. — 1993, №6. — P. 15–28.
17. Smith, C.R. The spiramycin paradox / C.R. Smith // J. Antimicrob. Chemother. — 1988, №22. — P. 141–144.