

# Рациональная терапия воспалительных заболеваний женских половых органов

**1 февраля в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Современные стандарты лечения воспалительных заболеваний органов малого таза», организованная компанией Astellas. В мероприятии приняли участие ведущие специалисты в области акушерства и гинекологии из Украины и России.**

Открыл заседание заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, главный специалист МЗ Украины по специальности «Акушерство и гинекология», доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский, который сфокусировал внимание присутствующих на воспалительных заболеваниях женских половых органов.



— Проблема репродуктивного здоровья актуальна не только для нашего государства, но и для других, в том числе развитых, стран мира. Отличаются ее масштабы: для Украины проблема репродуктивного здоровья является кардинальным вопросом, из разряда «быть или не быть?»: в нашей стране около 15% семейных пар не способны зачать ребенка; такой показатель бесплодия, по данным Всемирной организации здравоохранения, является граничным, и его превышение трактуется как социальная проблема.

В Украине наблюдается некоторое увеличение рождаемости (в частности в 2012 г. на свет появилось 500 тыс. младенцев), что вселяет определенный оптимизм. При внимательном анализе структуры родов за этот период можно установить, что значительная доля приходится на первородящих женщин. Учитывая тот факт, что в начале 1990-х гг. в Украине отмечен пик спада рождаемости, в последующие годы этот резерв предположительно будет исчерпан в силу недостаточного количества женщин, достигших детородного возраста. Поэтому необходима консолидация усилий государства и медицинских служб с целью сохранения существующего репродуктивного потенциала женщин, рожденных в 1980-х — начале 1990-х гг., полагаясь на рождение у них второго и третьего ребенка. В случае отсутствия активной деятельности в этом направлении остальные факторы влияния, в том числе финансовые (поощрение рождаемости), окажутся гораздо менее эффективными.

Установлено, что в Украине бесплодны около 1 млн семейных пар. Одной из главных причин, приводящих к бесплодию (как у женщин, так и у мужчин), являются воспалительные заболевания половых органов, обусловленные урогенитальными инфекциями. Последние вызываются ассоциациями грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий и атипичными возбудителями (хламидии, уреаплазма, микоплазма), передающимися половым путем. Воспалительные заболевания половых органов специфического генеза часто имеют хроническое течение, стертую симптоматику, что не только приводит к патоморфологическим изменениям внутренних половых органов, но и негативно влияет на гормональную функцию.

Отдельного внимания заслуживает изучение роли условно-патогенной флоры в развитии неспецифических воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполовой системы и причин распространения инфекции в восходящем направлении, что провоцирует серьезные репродуктивные нарушения и является причиной воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ).

Сложность и масштабность задач, которые мы ставим перед собой, требует упорядочивания назначений рецептурных препаратов при терапии воспалительной патологии половых органов и определения оптимальных терапевтических схем, конкретизированных с учетом этиологии заболевания. Нарботанные результаты должны быть отражены в клинических протоколах и стать едиными для использования в практике прежде всего акушеров-гинекологов, которые несут непосредственную ответственность за женское репродуктивное здоровье, а также врачей смежных специальностей.

Главный научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Оксана Васильевна Ромашенко рассказала о причинах низкой эффективности лечения воспалительных заболеваний половых органов хламидийной этиологии.



— Урогенитальная хламидийная инфекция (ХИ) обусловлена *Chlamydia trachomatis* и представляет собой одну из самых распространенных бактериальных инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Ежегодно в Европе регистрируют около 1 млн случаев сальпингитов, из которых около 600 тыс. обусловлены хламидиями. В 120 тыс. случаев инфекция приводит к так называемому механическому бесплодию. Уровень заболеваемости урогенитальной ХИ в странах Африки в 1,5-2 раза выше такового в Европе.

В Украине в 2008 г. заболеваемость ХИ составила 79 случаев на 100 тыс. населения и в настоящее время не имеет тенденции к снижению. Согласно данным Министрства здравоохранения Украины у 15% женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов, возбудителем которых являются хламидии, развивается бесплодие, основная причина которого — непроходимость маточных труб. Группу риска в отношении инфекции составляют молодые девушки.

О патологическом влиянии *S. trachomatis* на половые органы еще в 1961 г. в рамках одного из первых конгрессов по паратрахома упоминал А.А. Шаткин. Уже в то время урогенитальная ХИ рассматривалась ученым как причина серьезных патоморфологических изменений половых органов и бесплодия с учетом биологических особенностей *S. trachomatis*, обуславливающих частую хронизацию процесса и персистенцию возбудителя.

В результате изучения проблем хронизации ХИ были расширены представления об инфекционном агенте и введены понятия «двухфазный жизненный цикл патогена», «элементарные тельца» (ЭТ) и «ретикулярные тельца» (РТ). Двухфазный жизненный цикл заключается в возможности существования микроорганизма в виде РТ и внеклеточных ЭТ. ЭТ адаптированы для выживания вне клетки и обладают способностью к инвазии. После попадания в клетку-мишень ЭТ превращаются в РТ, которые адаптированы к внутриклеточным условиям жизни и размножению. Считается, что эффективность к антибактериальной терапии определяется формой существования патогена (уязвимы внутриклеточные формы *S. trachomatis*, т.е. РТ).

Однако при неблагоприятных условиях, которыми являются воздействие антибиотиков и химиопрепаратов, возбудители могут трансформироваться в L-формы, которые способны к длительному внутриклеточному персистированию, обуславливая развитие хронических форм инфекции. На фоне иммуносупрессии L-формы преобразуются в исходные формы, что ассоциируется с возникновением обострений и рецидивов. Лишь преобразование в РТ делает возбудителя чувствительным к антибактериальным препаратам.

В настоящее время обсуждается версия о протекторной функции самой клеточной оболочки.

Инфекционные агенты с таким биологическим поведением, как у *S. trachomatis*, в зарубежной литературе получили образное название «неблагодарные квартиросъемщики».

Очень важным в изучении ХИ является понимание патогенетических механизмов заболевания. Известно, что хламидии тропны к клеткам цилиндрического эпителия. Эта позиция требует объяснения механизма проникновения патогена через естественные защитные барьеры, одним из которых является слизистая пробка цервикального канала.

J. Wasserheit (1987) высказал предположение о способе проникновения инфекционного агента в верхние отделы половой системы. После попадания возбудителя в ее нижние отделы возникает дисбаланс количества лактобацилл и условно-патогенных микроорганизмов во влагалище, цервикальном канале в пользу последних. Наблюдаются качественные и количественные изменения состава микрофлоры влагалища, цервикального канала (преобладают патогенные микроорганизмы), что,

в свою очередь, обуславливает снижение иммунитета и дефицит IgA и способствует беспрепятственному трансканаликулярному попаданию патогенов в верхние отделы мочеполовой системы. Доказана также роль сперматозоидов и трихомонад в транспорте хламидий.

С целью диагностики ХИ используют:

- методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) — группу методов, использующих в качестве мишени короткий участок ДНК или РНК, уникальный для того или иного вида возбудителей (диагностическая чувствительность — ДЧ — 98%);
- иммуноферментный метод (определение антител в крови);
- иммунофлуоресцентный метод (ДЧ — 50-80%);
- культуральную диагностику (ДЧ — 90%);
- цитоскопический метод (окраска по Романовскому-Гимзе) — обнаружение внутриклеточных включений (ДЧ — 30-40%).

Согласно последним европейским рекомендациям забор материала из влагалища возможен в любую фазу цикла пациенток, что определено наличием диагностических методов (например, МАНК), не требующих большого количества клинического материала. Более того, во многих европейских странах является приемлемым проведение самостоятельного забора материала женщиной в домашних условиях. Рекомендуется также осуществлять забор материала из зева, конъюнктивы и прямой кишки.

Трудности верификации хламидиоза, связанные со скудностью симптоматики, обуславливают необходимость настороженности практических врачей в отношении посткоитального кровомазания, межменструальных кровянистых выделений, жалоб на диспареунию и дизурию.

При осмотре пациентки следует обращать внимание на отек цервикального канала и контактные кровянистые выделения. Эти симптомы дополняют триаду поражений при ХИ, сформированную в начале 1980-х гг. Ж. Анри-Сюше: псевдобулезные высыпания на париетальной брюшине; плоскостные спайки с сосудистым рисунком, окутывающие в виде муфт придатки матки; скопление желатинозной жидкости в дугласовом пространстве.

В Европейских рекомендациях выделены несколько причин недостаточной эффективности лечения. Первой указана способность к персистенции патогена, возникающая в связи с двухфазным жизненным циклом. Среди других причин — снижение иммунного ответа и применение недостаточной дозы антибиотика.

Кроме того, гистологами показаны особенности патоморфологических изменений маточных труб, обусловленные тем или иным возбудителем, и, в частности, описаны деструктивные изменения, развивающиеся при хламидиозе, для которого характерна склеротическая деструкция маточных труб с фиброзной деформацией ворсин, что в дальнейшем получает название феномена «лысой трубы». Следует отметить, что процесс склерозирования может проходить довольно быстро (около 6 мес).

Развитием указанных склеротических изменений, которые сопровождаются нарушением микроциркуляции, объясняется диссонанс в эффективности антибиотиков, применяемых *in vitro* и *in vivo*. При проведении клинических исследований оказалось, что уровень концентрации антибиотиков в тканях маточных труб оказался гораздо ниже по сравнению с таковым в плазме крови.

Важным принципом при выборе антибактериального средства является приоритет эффективности над приверженностью к лечению.

Согласно европейским рекомендациям таким принципом соответствует джозамицин (Вильпрафен). В гинекологической практике препарат назначается в дозе 500-1000 мг 3 раза в сутки курсом 7 дней.

Джозамицин охватывает практически все клинически значимые возбудители в гинекологической практике. К его преимуществам относятся устойчивость к гидролизу в кислой среде и быстрое создание высоких концентраций в клетках и тканях. Препарат обладает низким тератогенным потенциалом, возможно его применение в период беременности.

Следует отметить, что из перечня рекомендованных беременным лекарственных средств исключены

Продолжение на стр. 34.



## Рациональная терапия воспалительных заболеваний женских половых органов

Продолжение. Начало на стр. 33.

фторхинолоны и эритромицин. Сохранение амоксицилина в списке препаратов для терапии хламидиоза больше обусловлено высокой степенью безопасности применения, нежели эрадикационным потенциалом, что ассоциируется с угрозой персистенции патогена.

Оценка результатов лечения должна осуществляться в динамике на протяжении 8 нед. Такой срок определен периодом полного выведения остатков патогена из клеток цилиндрического эпителия. Нежизнеспособные формы хламидий цитологически не отличаются от жизнеспособных и могут давать ложноположительные результаты при окраске препаратов по Романовскому-Гимзе, а также при иммунофлуоресцентных, иммуноферментных, молекулярных методах исследования. Что касается иммунологического контроля, то значимым считается уменьшение титра антихламидийных антител в 4 и больше раз (при их диагностически высоких уровнях). Иногда «иммунологическая память» о перенесенном хламидиозе, которая сопровождается высокими титрами антихламидийных антител, может сохраняться некоторое время (в течение нескольких месяцев); в таких случаях активное лечение не требуется.

В качестве метода оценки эффективности проведенной терапии используется определение белков теплового шока — более информативный показатель в сравнении с показателями элиминации возбудителя и регрессом симптоматики.

Наличие антител к белку теплового шока может быть признаком персистирующей ХИ.

**Профессор кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, доктор медицинских наук Александр Леонидович Тихомиров** рассказал о современных принципах терапии воспалительных заболеваний женских половых органов в амбулаторных условиях.



— Воспалительные заболевания женских половых органов — наиболее распространенная гинекологическая патология. По данным правительства Российской Федерации и Министерства здравоохранения и социального развития, основной причиной ухудшения репродуктивного здоровья населения является высокая инфекционная заболеваемость в стране, в частности урогенитальными инфекциями.

В 2006 г. под эгидой ВОЗ в г. Женеве (Швейцария) состоялся представительский форум по борьбе с распространением ИППП. В мае 2006 г. Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила глобальную стратегию профилактики ИППП и борьбы с ними. Согласно данной стратегии все страны призваны вести борьбу с передачей ИППП путем осуществления ряда мероприятий, направленных на адекватные меры профилактики, лечения, пропаганды здорового образа жизни.

Пристальное внимание общественности европейских стран к этой проблеме обусловило позитивные результаты — несмотря на сопоставимые показатели частоты урогенитальных инфекций до 2006 г., уровень заболеваемости ИППП в них на сегодняшний день в 10 раз ниже такового в Российской Федерации.

ИППП, как правило, характеризуются асимптомным течением, наличием атипичных возбудителей, персистенцией, высокой частотой рецидивов, резистентностью к проводимой терапии. Кроме того, ИППП ассоциируются с повышением риска возникновения ВИЧ/СПИДа и опасными осложнениями.

Актуальность внимания к ИППП определяется последствиями, главным из которых является бесплодие. При изучении этиопатогенеза осложнений все большее внимание уделяется аутоиммунным процессам, являющимся результатом несвоевременного лечения и хронизации процесса, и необходимости активации местного иммунитета. В этом аспекте детально следует остановиться на состоянии и функционировании нижних и верхних отделов мочеполовой системы, что во многом зависит от механизмов защиты влагалища (выделение бактерицидных, стимуляции иммунной системы, создания кислой среды, секреторных иммуноглобулинов, уровня лизоцима). В норме во влагалище происходят физиологические процессы десквамации эпителия, с которым выводятся бактерии. Важным компонентом

влагалищной индигенной флоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовокислые бактерии.

Эволюция влагалищного биотопа обусловила развитие адаптационных механизмов, позволяющих этим микроорганизмам прогрессировать во влагалищной среде и адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи; успешно конкурировать с факультативной и транзитной условно-патогенной микрофлорой.

Слизистая пробка цервикального канала обеспечивает механическую преграду проникновению патогенов за счет вязкости, а также наличия антимикробных субстанций и антител (содержит секреторный IgA, лизоцим).

Если самоочищающаяся система влагалища и шейки матки не способствует разрешению острого воспаления, то возникает хронический воспалительный процесс, который обуславливает развитие в многослойном плоском эпителии дистрофических изменений; инфильтрацию стромы лейкоцитами и лимфоцитами; уменьшение количества гликогена и нарушение дифференциации клеток.

Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что в оперативной гинекологии в 45–86% случаев имеют место нарушения микробиоценоза влагалища, что может стать причиной развития инфекционных осложнений после хирургических вмешательств на органах малого таза.

В структуре заболеваемости воспалительной патологией половых органов у женщин чаще всего встречаются неспецифический вагинит (30%), бактериальный вагиноз (24%) и микст-инфекции, или заболевания, развившиеся на фоне выраженного нарушения микробиоценоза, с признаками клинически выраженных инфекций влагалища (25–30%).

Эти данные являются весьма условными, что связано с дифференциально-диагностическими критериями, согласно которым вагинит отличается от вагиноза лишь количеством полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения >10 и <10 соответственно. Принимая во внимание сходный профиль экспрессии генов цитокинов при вагините и бактериальном вагинозе, традиционное представление о последнем как о невоспалительном заболевании является сомнительным.

Согласно новым научным данным оба состояния часто являются причиной ВЗОМТ.

Так, по данным Ю.В. Ширева (2010), вагиниты относятся к заболеваниям, которые сами по себе не представляют прямой угрозы здоровью женщины. Однако на их фоне наблюдается повышение уровня в нижних отделах полового тракта условно-патогенных микроорганизмов, которые являются основными возбудителями ВЗОМТ. Кроме того, существует мнение, что при сокращении матки цервиковагинальное содержимое может попадать через цервикальный канал в ее полость.

С учетом полиэтиологичности неспецифического вагинита важным представляется проведение антибактериальной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия. По данным литературы, при применении местных комбинированных антибиотиков для лечения вагинитов наблюдается большое количество рецидивов, приводящих к дефициту лактобифидофлоры. При этом монотерапия вагинитов метронидазолом и клондамицином является необоснованной.

Подбор оптимальной антибактериальной терапии требует проведения комплекса диагностических мероприятий. В ожидании их результатов врачу приходится осуществлять лечение, опираясь на практический опыт.

Для эмпирической терапии неспецифического вагинита до получения результата культурального исследования может использоваться амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб, «Астеллас»). Это лекарственное средство является защищенным аминопенициллином с широким спектром действия, включая возбудителей неспецифического вагинита, в том числе анаэробов (*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp.).

Наличие в инструкции по медицинскому применению препарата Флемоклав Солютаб показания «инфекции в акушерстве и гинекологии» делает возможным его применение при вагинитах, вызванных условно-патогенными микроорганизмами.

Препарат обладает более высокой противонаэробной активностью в сравнении с таковой метронидазола. Так, по данным А. Tomusiak и соавт. (2011), чувствительность *G. vaginalis* к метронидазолу составила лишь 68,7%, в то время как к Флемоклаву Солютаб — 100%;

подобная тенденция выявлена в отношении *Mobiluncus* spp. (по данным S. Puarempoonsiri et al. (1997), все клинически значимые штаммы *Mobiluncus* spp. являются устойчивыми к метронидазолу).

Кроме того, к метронидазолу не чувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы — потенциальные возбудители неспецифического вагинита.

Клиндамицин уступает амоксициллину/клавуланату в эффективности лечения неспецифического вагинита и подавляет нормальную микрофлору влагалища.

Важным преимуществом Флемоклава Солютаб является хороший профиль безопасности в отношении риска развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе антибиотикассоциированной диареи, а также не взаимодействует с алкоголем.

Говоря о проблеме лечения неспецифических вульвовагинитов и цервицитов, следует учитывать, что в состав микробных ассоциаций, вызванных условно-патогенной флорой, часто входят микоплазмы и уреоплазмы, на которые не распространяется действие Флемоклава Солютаб. С целью воздействия на эти патогены следует назначать макролиды, например джозамицин (Вильпрафен), демонстрирующий высокую активность против *U. urealyticum*, которая чаще всего ассоциирована с неспецифическим вагинитом (N. Kechagia et al., 2008). Что же касается лечения инфекционного процесса, вызванного микоплазмой, согласно Российским рекомендациям 2012 года препаратом выбора в таком случае также является джозамицин, который назначается по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней либо доксициклин моногидрат 100 мг 2 раза в сутки курсом 10 дней.

Разумным подходом следует считать назначение джозамицина после установления окончательного диагноза, дополняя эмпирическое лечение Флемоклавом Солютаб.

К сожалению, в практической деятельности в силу ряда обстоятельств инфекционный процесс не всегда удается локализовать на уровне влагалища и цервикального канала, что приводит к поражению верхних отделов репродуктивного тракта. ВЗОМТ — это группа самостоятельных нозологических форм (эндометрит, сальпингит, оофорит, tuboovarianный абсцесс, тазовый перитонит), часто сочетающихся между собой.

Среди пациентов в возрасте 15–24 лет регистрируется наибольшее количество случаев ВЗОМТ, соответствующий показатель среди лиц старше 30 лет значительно ниже. Данная закономерность может быть обусловлена как изменениями полового поведения, так и появлением защитных антител в цервикальном канале.

Последствия ВЗОМТ хорошо известны: аднекситы с нарушением гормонального гомеостаза, tuboovarianный абсцесс, эктопическая беременность, тазовый болевой синдром, бесплодие.

Преобладающей формой ВЗОМТ (81% случаев) является хронический сальпингоофорит. Основные подходы к лечению ВЗОМТ:

- в случае нетяжелого течения лечение проводится амбулаторно;
- стартовая антибиотикотерапия является эмпирической;
- назначение фторхинолонов для лечения острого процесса считается нецелесообразным.

ВЗОМТ имеет полимикробный характер, что делает невозможным использование монотерапии.

Одной из интересных практических комбинаций для терапии нетяжелых форм ВЗОМТ, не требующих хирургического лечения, является комбинация амоксицилина/клавуланата (Флемоклава Солютаб) по 1 таблетке 2 раза в сутки и доксициклина (Юнидокса Солютаб) по 1 таблетке 2 раза в сутки курсом 14 дней. Доксициклин является препаратом первого выбора в комплексной терапии ВЗОМТ, который обеспечивает эрадикацию внутриклеточных возбудителей.

При лечении ВЗОМТ и назначении антибактериальных средств следует учитывать вероятную беременность. При наличии каких-либо сомнений врач должен использовать антибиотики с благоприятным профилем безопасности, не оказывающие токсического влияния на плод. Альтернативная схема эмпирического лечения в подобных случаях: джозамицин 500 мг 3 раза в сутки + амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб) 1000 мг 2 раза в сутки.

Использование пероральных форм антибактериальных средств в амбулаторном лечении легких форм ВЗОМТ имеет определенные преимущества, делает терапию более эффективной, комфортной, уменьшает риск возникновения постинъекционных осложнений (флебитов, абсцессов и катетерассоциированных инфекций).

Подготовила **Наталья Карпенко**

