

Репродуктивная инфектология: современный взгляд на проблему

В этом номере мы завершаем публикацию докладов прозвучавших на семинаре «Репродуктивная инфектология в XXI веке с позиции доказательной медицины», который прошел 14 октября в г. Киеве.

Продолжение. Начало в №3.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, главный специалист и эксперт Росздравнадзора, вице-президент российского общества акушеров-гинекологов, действительный член МАН ВШ и УАН, доктор медицинских наук, профессор Виктор Евсеевич Радзинский рассказал о глобальных мировых тенденциях в борьбе с инфекционными заболеваниями, указав на смену идеологии в подходах лечения и профилактики инфекционных процессов в акушерско-гинекологической практике.

— Несмотря на то что медикаментозный аборт стал дешевле, чем хирургический, до настоящего времени данным способом прерывания беременности пользуются лишь 7% женщин, что объясняет значительное число случаев материнской смертности (МС), связанной с таким методом регуляции рождаемости. Кроме того, хирургический аборт является основной причиной персистирующих эндометритов. То есть, мысль о том, что острый эндометрит переходит в хронический (ХЭ), оказалась не совсем верной.

В этом контексте уместно напомнить, что доля повторно беременных, но первородящих женщин составляет около 30%. Это позволяет с большой вероятностью утверждать о протекании беременности у таких женщин на измененном после аборта эндометрии, что является частой причиной невынашивания беременности, преждевременных родов и отслойки нормально расположенной плаценты. Поэтому согласно постановлению XVII конгресса FIGO (2006) диагноз «неразвивающаяся беременность» требует наличия сопутствующего диагноза ХЭ. Данное требование никоим образом не рассматривает ХЭ как причину замершей беременности. Необходимость его постановки связана с наличием некротизированных ворсин хориона, которые, внедрившись в слизистую эндометрия и достигнув мышечного слоя, в 89% оставляют после себя воспалительный процесс. По данным В.М. Сидельниковой, 64% привычного невынашивания обусловлено именно ХЭ, который сразу лишает женщину двух весьма важных факторов: полноценного эндометрия, а в случае наступления беременности — нормальных спиральных артерий, которые должны обеспечить правильное функционирование фетоплацентарной системы.

Кроме того, ХЭ таит в себе потенциал гиперпластических процессов и опухолевого роста. Речь в данном случае идет о простой гиперплазии без атипии, комплексной гиперплазии без атипии, комплексной гиперплазии с атипией и раке эндометрия.

Говоря о ХЭ, следует учитывать первично-хронический характер воспаления, что является отличительной особенностью слизистой матки и объясняет наличие ХЭ без предшествующего острого эпизода заболевания. Поэтому ХЭ до 90% случаев является первично-хроническим. Возможен и вторично-хронический вариант ХЭ, возникающий вследствие наслоения новых воспалений на незавершенный репаративный процесс, — острое воспаление в ходе хронического.

Проблема ХЭ требует понимания хронического воспаления (ХВ) как такового. Согласно определению Д.Н. Маянского, ХВ — это одновременное существование признаков активного воспаления, повреждения тканей, продуктивной тканевой реакции с инфильтрацией мононуклеарными клетками,

а также несостоятельной репарацией повреждения. В то же время не существует какого-либо единого срока, после которого воспалению присваивается статус хронического. К сожалению, о воспалительном процессе в эндометрии и придатках матки очень мало сведений. Недостаточность научно-практических знаний на сегодня не позволяет в целом дифференцировать воспалительные изменения от структурных асептических изменений. Тем не менее известно, что ХВ — это аутоиммунный мононуклеарно-инфильтративный процесс, сопровождающийся инфильтрацией тканей лимфоцитами, накоплением и активным функционированием макрофагов в очаге воспаления. Сам очаг ХВ уподобляется вновь возникшему периферическому лимфоидному органу. Указанные признаки лежат в основе диагностики ХВ.

Предпосылкой ХВ является невозможность завершения острого или подострого репаративного процесса. Реальная распространенность хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ), в том числе ХЭ, не известна. Важно учитывать, что наличие синдрома хронической тазовой боли не всегда свидетельствует о наличии ХВЗОМТ. Синдром хронической тазовой боли — это боль в области малого таза, длящаяся три и более месяцев, не связанная с менструальным циклом и сексуальной активностью, встречается у 12-39% женщин репродуктивного возраста и обусловлен ХВЗОМТ (35%), спаечным процессом в малом тазу (28,9%), эндометриозом (22,5%), тазовым ганглионитом (16,3%), синдромом Алена-Мастерса (14,7%) и ортопедической дисфункцией (11,5%).

Установить диагноз ХЭ помогают клинические данные, гистероскопия (35%), бактериологическое исследование (73%). При этом важно учитывать тот факт, что присутствие микроорганизмов при ХЭ не обязательно, а эхографические критерии не позволяют верифицировать эту нозологию. Золотым стандартом диагностики ХЭ является морфологическое исследование эндометрия. Оптимальным подходом диагностики заболевания является проведение офисной гистероскопии, сочетающейся с биопсией эндометрия. Что же касается хронического сальпингоофорита, то золотым стандартом диагностики этой нозологии является лапароскопия.

Лечение ХВЗОМТ проводится по следующему алгоритму:

- иммунотерапия, включающая гоно-вакцину, пирогенал, растительные адаптогены, индукторы эндогенного интерферона, УФО крови, плазмафарез и низкочастотный лазер;
- коррекция микробиоценоза: Флуомизин, Гинофлор;
- улучшение трофики эндометрия (поликомпонентные мази);
- восстановление двухфазного менструального цикла;
- физиотерапия (сероводородные ванны, ультразвук, магнитное поле, лазерное излучение, фонофорез лекарственных средств);
- репродуктивное планирование.

Антибактериальная и противовирусная терапия проводится по показаниям.

Оперативное лечение ХВЗОМТ не способствует восстановлению репродуктивного потенциала женщины.

На репродуктивное здоровье женщины негативно влияют следующие факторы:

- септические осложнения после беременности;

- инфекционно-воспалительные заболевания вне беременности;
- дефлорационные циститы;
- хирургический аборт как основной метод регулирования рождаемости;
- неразвивающаяся беременность;
- неадекватная диагностика и терапия дисбиотических и хронических воспалительных заболеваний гениталий;
- нарушение современных перинатальных технологий в роддомах;
- несоблюдение правил обработки рук персонала.

Общими проблемами являются: формирование патологических биоценозов вследствие необоснованного лечения несуществующих заболеваний, таких как уреоплазмоз, микоплазмоз, гарднереллез; отказ от восстановления зубиоза после противомикробной и антимикотической терапии; полипрагмазия; лечение медикаментами без доказательной базы и не имеющими показаний для беременных; увлечение глюкокортикоидами с последующим развитием иммунодепрессии; необоснованная госпитализация в отделение патологии беременных; стационарная агрессия, направленная на достижение стерильного влагалища.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов Марина Борисовна Хамошина акцентировала внимание на особенностях микробиоценоза влагалища и факторах, влияющих на него, детально остановившись на результатах исследований БИОС, проведенных в России.

— Генитальные инфекции (ГИ) являются серьезным вызовом для человечества. Актуальность данной проблемы объясняется скоростью распространения ГИ, негативным влиянием на репродуктивную функцию, сложностью диагностики, необоснованным назначением антимикробных препаратов, отсутствием доказательной базы у многих, применяемых на практике средств. На современном этапе ГИ характеризуются атипичным течением, образованием сложных микробных ассоциаций и биопленок.

Распространенности ГИ способствуют низкий уровень знаний о гигиене и женском здоровье, пренебрежение правилами интимной гигиены, изменение модели сексуального поведения, нерациональное питание, образ жизни «на износ», снижение уровня соматического здоровья, применение антибиотиков, дисбактериоз кишечника, дисфункция нейроэндокринной регуляции, хронизация инфекционных заболеваний, иммунологические нарушения.

При терапии вагинальных инфекций существует ряд проблемных моментов. Прежде всего, речь идет о начале лечения без результатов диагностических тестов. Это значит, что терапия первой линии носит вынужденно эмпирический характер, что актуализирует проблему доказательности проводимой терапии. Такие факторы, как смешанный характер инфекции, антибиотикорезистентность, формирование патологических биоценозов, также существенно влияют на результаты лечения.

Говоря о ГИ как о патологическом состоянии, необходимо кратко остановиться на понятии нормы. Нормой принято считать отсутствие жалоб и патологических выделений. При микроскопии — наличие лактобактерий и клеток плоского эпителия с незначительным количеством лейкоцитов; кислая влагалищная среда.



В.Е. Радзинский



М.Б. Хамошина

Нормальные влагалищные выделения предопределяют естественные барьеры: сомкнутая половая щель и волосистой покров в области лобка и промежности, агрессивный уровень pH, анатомическая целостность шейки матки, высокая концентрация факторов местного иммунитета в цервикальной слизи, ежемесячное запрограммированное отторжение функционального слоя эндометрия.

Определяющим фактором состояния биоценоза влагалища является лактофлора, ее концентрация и совокупность свойств, главное из которых — способность к лактообразованию. Уровень pH <4,5 способствует колонизации нормальных лактобактерий, преимущественно перекисьобразующих, облегчению адгезии лактобактерий на эпителии, ингибирует рост анаэробной микрофлоры, активизирует местный иммунитет, снижает активность факторов вирулентности большинства патогенных микроорганизмов. Таким образом, pH влагалища и выживаемость лактобактерий взаимосвязаны.

Все микроорганизмы находятся в условиях биопленки, роль которой неоднозначна. Биопленка — это сообщество микроорганизмов, способных выжить в неблагоприятных для них условиях. Наличие биопленок во влагалище может являться причиной рецидивов вагинальных инфекций даже после проведения лечения сильными действующими препаратами. Например, патогенность Gardnerella vaginalis объясняют повышенной способностью к образованию биопленки.

Интересные факты были выявлены при изучении проблемы развития/рецидивирования бактериального вагиноза (БВ). Оказалось, что в биоценозе влагалища не менее 27% лактобактерий представлены инертными лактобактериями, не принимающими участие в синтезе H₂O₂. Существенные проблемы для нормального биоценоза создает анаэробный микроорганизм Atorobium vaginae (не чувствителен к препаратам имидазола), негативное влияние которого усиливает Gardnerella vaginalis, часто инициирующая нарушение биоценоза влагалища самостоятельно.

В целом важно понимать, что в состав любой системы входит до 15% «маргиналов», против которых оставшиеся 85% постоянно «удерживают оборону». Не исключением является и биосистема влагалища, которая сдерживает условно-патогенную флору благодаря кислой среде.

Ступенчатое ошелачивание pH создает благоприятные условия для размножения определенного вида микроорганизмов. Так, для Gardnerella vaginalis оптимально значение pH 5,4; для Peptostreptococcus — 8-10; для Clostridium sordellii комфортным является pH 5,7-6,5.

Бактериологическое исследование в таких условиях может иметь негативные последствия для пациентки в том случае, если при отсутствии жалоб оно спровоцирует врача на применение антибактериальных препаратов. Хотя, по мнению некоторых специалистов, отсутствие жалоб и нарушение баланса микроорганизмов, которое

называется носителем, должно трактоваться как дисбиоз.

БВ принято называть общий инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биоценоза, характеризующийся чрезмерно высокой концентрацией облигатных и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением либо отсутствием молочнокислых бактерий в отделяемом влагалища. Диагноз БВ устанавливается при наличии трех из четырех критериев: пленчатые бели, обнаружение ключевых клеток, положительный аминный тест, pH >4,5. На сегодня обсуждается вопрос о возможности установления диагноза БВ на основании наличия двух критериев.

Вагинитом является инфекционно-воспалительное заболевание, отличающееся от БВ повышенным количеством лейкоцитов при микроскопии и подходами к лечению. Вагинит требует двухэтапного лечения с элиминацией возбудителя и восстановлением нормоценоза, тогда как лечение дисбиоза сводится к коррекции нарушений. При лечении обоих заболеваний происходит условное столкновение интересов трех сторон, преследующих собственные цели. Врач прилагает усилия, чтобы добиться максимально быстрого излечения без рецидивов. Пациентка стремится радикально и в короткие сроки избавиться от симптомов воспаления и дискомфорта. Цель возбудителя — не дать себя убить. Однако, кроме указанных целей, существуют цели лечения: элиминация патогенных микроорганизмов и/или анаэробов; создание оптимальной физиологической среды во влагалище; восстановление нормального или максимально приближенного к норме микробиоценоза влагалища. Восстановление микробиоценоза влагалища включает его колонизацию, стимуляцию роста собственных лактобактерий, восстановление и поддержание адекватной pH влагалищного секрета и уровня гликогена в эпителии.

Таким образом, мы подходим к проблеме выбора препаратов для лечения. На первом этапе терапии вагинальных инфекций речь идет об антибактериальных средствах, к которым выдвигается ряд требований:

- широкий спектр действия;
- клиническая эффективность;
- наличие соответствующих показаний в инструкции;
- минимальное влияние на биоценоз влагалища;
- хорошая переносимость;
- экономическая доступность;
- возможность применения у детей и беременных;
- наличие доказательной базы.

Из препаратов широкого спектра действия доказали свою эффективность хлоргексидин, поливидон-йод, деквалиния хлорид, некоторые комплексные препараты, содержащие 1-2 антибиотика в сочетании с антимикотиком. Однако у препаратов этого

класса отмечаются потенциальные недостатки, такие как ограничение использования при различных нозологиях или беременности, возможные системные эффекты и влияние на биотоп влагалища.

Из данного списка хорошо себя зарекомендовал препарат деквалиния хлорида (Флуомизин). К Флуомизину чувствительны грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы и простейшие. Препарат разрешен к применению в любом сроке беременности, а в течение последних 20 лет контроля над развитием резистентности не выявили ни одного компрометирующего факта.

Флуомизин активно использовался в исследованиях БИОС-1 и БИОС-2, в рамках которых изучались эффективность и безопасность многих антибактериальных средств (рис. 1-2). Одна из идей проведения данных исследований заключалась в создании отечественной доказательной базы, учитывающей расовые, континентальные и региональные особенности, имеющие чрезвычайно важное значение в вопросах репродуктивной инфектологии. Особенность испытаний состояла в свободном выборе препаратов клиницистами.

Оценка клинико-лабораторной эффективности показала сопоставимость полученных результатов с данными международного многоцентрового одностороннего слепого рандомизированного активно контролируемого исследования, проведенного Вейсенбахером и коллегами.

В 2010 г. под руководством Вейсенбахера было проведено еще одно исследование на базе 15 центров, расположенных в пяти странах (Германия, Швейцария, Бельгия, Чехия, Словакия), где сравнивались два препарата — Флуомизин и клиндамицин. Флуомизин (вагинальные таблетки, 10 мг) назначался в течение 6 дней, клиндамицин (вагинальный крем 2%) — 7 дней. Контроль лечения проводился после 7 и 24 суток терапии. Эффективность лечения обоими препаратами оказалась одинаковой и характеризовалась хорошей переносимостью. Однако после терапии Флуомизином наблюдалась тенденция к более низкой (в 3 раза) частоте встречаемости вульвовагинального кандидоза, который является частым осложнением после применения группы антианаэробных препаратов. В целом потенциальными недостатками антианаэробной терапии являются:

- возможное снижение эффективности при наличии ассоциаций организмов;
- ограничение использования в период беременности;
- риск кандидозной реинфекции;
- возможные системные эффекты;
- влияние на биотоп влагалища.

Как выяснилось в процессе исследования, этих недостатков можно избежать, проводя терапию Флуомизином.

Второй этап исследования БИОС-1 проводился с целью восстановления нормального биоценоза, где пациентки были

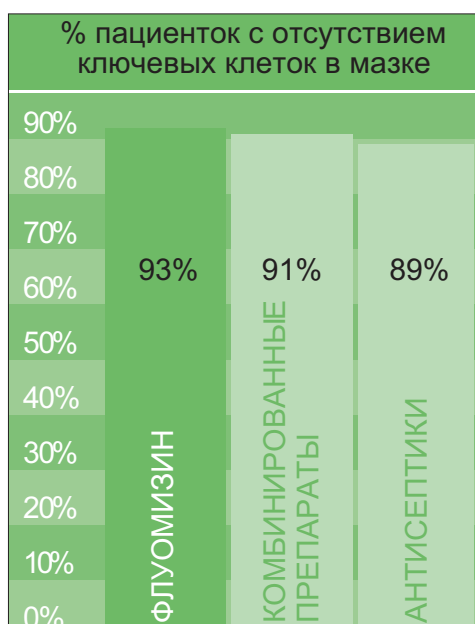


Рис. 1. Процент пациенток с отсутствием ключевых клеток в мазке после антиинфекционной терапии

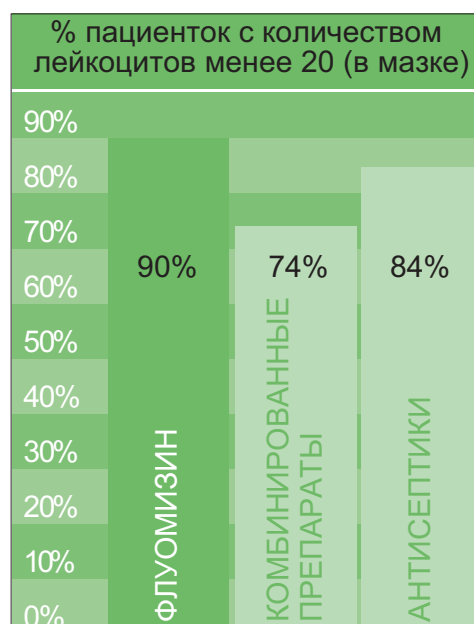


Рис. 2. Процент пациенток с количеством лейкоцитов менее 20 в мазке после антиинфекционной терапии

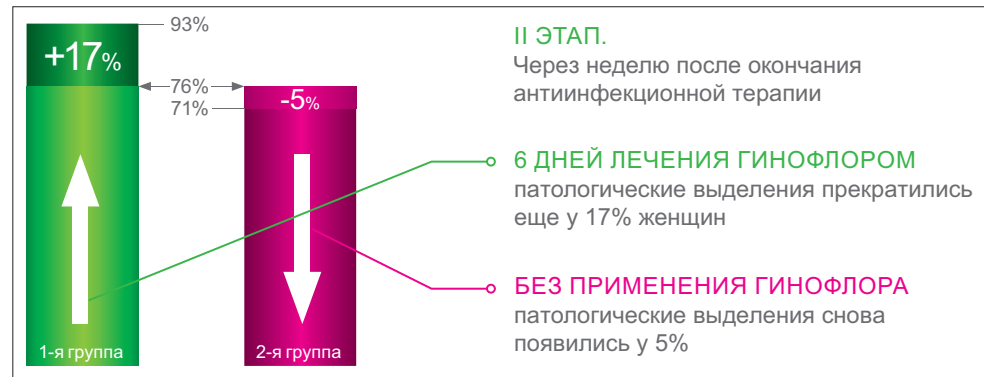


Рис. 3. Динамика по показателю «вагинальные выделения»



Рис. 4. Количество женщин без вагинальных выделений по окончании исследования

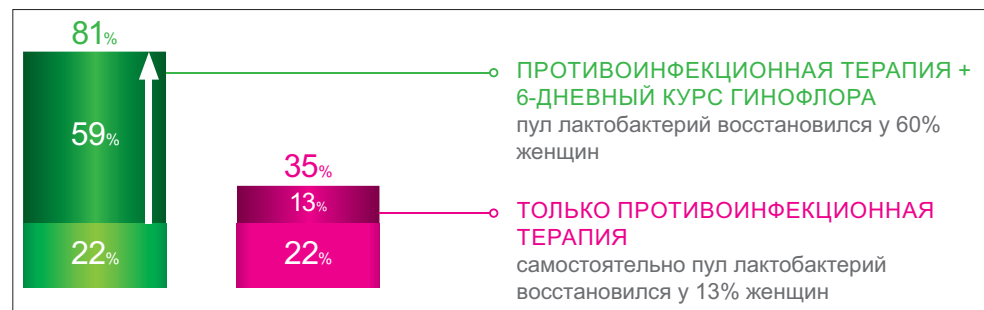


Рис. 5. Восстановление пула лактобактерий



Рис. 6. Количество женщин, у которых восстановился пул лактобактерий по окончании исследования

разделены на две группы: основную (n=228), получавшую Гинофлор, и контрольную (n=156) (рис. 3-6). Результаты исследования оценивались по нескольким критериям.

Число пациенток, у которых прекратились патологические вагинальные выделения, увеличилось с 76 до 93%, что явилось статистически достоверным улучшением (>0,001) в группе, продолжившей лечение Гинофлором. В контрольной группе, которой не проводился второй этап терапии, у 5% пациенток, наоборот, появились патологические вагинальные выделения.

Что касается количества лактобактерий, то у 81% пациенток, применявших Гинофлор, статистически достоверно они стали основной микрофлорой влагалища по сравнению с 35% в группе без терапии (рис. 3-6).

БИОС-2 — это многоцентровое российское наблюдательное проспективное эпидемиологическое исследование, целью которого было изучение схем лечения рецидивирующих вагинальных инфекций неспецифической бактериальной этиологии с использованием различной терапии, а также качества жизни таких пациенток. В исследовании приняли участие 180 женщин, которым терапия вагинальных инфекций проводилась в два этапа: на первом этапе использовался Флуомизин, на втором этапе проводилось восстановление микрофлоры влагалища.

Пациентки находились под наблюдением специалистов на протяжении 60 дней. Особенность исследования заключалась в необходимости заполнения дневников больными в электронном виде, в которых оценивалась условная степень выраженности клинических проявлений в баллах:

- 0 — отсутствие симптомов;
- 1 — наличие признака/симптома при минимальной его выраженности и легкой переносимости;
- 2 — существенная выраженность признака/симптома, беспокоящего, но все же переносимого;
- 3 — признак/симптом трудно переносить; он нарушает повседневную деятельность или сон.

Пациентки отмечали в дневниках срок прекращения имевших место симптомов.

Цели врача, направленные на уменьшение зуда, неприятного запаха, диспареунии, по оценке пациенток, были достигнуты к пятому дню лечения. Цели пациенток, по их собственной оценке в баллах, также были достигнуты за указанный период. Удобство формы применения, длительности и кратности лечения Флуомизином участницы исследования оценили в баллах, дав самую высокую оценку, которая превосходила все ранее использовавшиеся ими препараты. То есть, при необходимости прохождения курсов терапии в будущем, пациентки бы выбрали именно Флуомизин как по показателю «быстрота наступления клинического выздоровления», так и по удобству и переносимости.

На втором этапе планируется оценить качество восстановления нормоценоза. Окончательные результаты исследования планируются в конце текущего года.

Таким образом, причиной рецидивирования вагинозов/вагинитов являются:

- функциональная несостоятельность мышц влагалища, промежности и тазового дна у 75% рожавших женщин;
- высокая сексуальная активность женщин, практика незащищенных половых контактов (регулярное ощелачивание среды влагалища);
- генетические и приобретенные дефекты «оборонспособности» влагалища;
- неправильное/неадекватное назначение антимикробной терапии;
- неэффективность терапии в условиях взаимной биологической поддержки условно-патогенных и патогенных микроорганизмов;
- колебания уровня половых гормонов, снижение уровня эстрогенной насыщенности;
- пренебрежение правилами восстановления нормобиоценоза.

Подготовила **Наталья Карпенко**

