

Подходы к лечению урогенитальных инфекций, вызванных атипичными микроорганизмами: рекомендации российских экспертов

Продолжение. Начало на стр. 29.

Особенностью данной клинической ситуации является отсутствие потребности в эрадикации возбудителей — для констатации результативности лечения достаточно установления положительной клинической и лабораторной динамики (данных микроскопии, культурального метода и метода амплификации РНК через 14 дней после лечения, амплификации ДНК не ранее чем через 1 мес).

! Возбудители урогенитальных инфекций высокочувствительны к действию джозамицина: минимальная подавляющая концентрация препарата для *S. trachomatis* составляет 0,04 (Н. Zhu et al., 2010), *M. genitalium* — 0,03 (С.М. Bebear et al., 2000), *M. hominis* — 0,25 (С.М. Bebear et al., 2000), *U. urealyticum* — 0,12 (С.М. Bebear et al., 2000); аналогичные показатели для азитромицина: 0,12; 0,03; >64 и 0,25 (J.G. Lefevre et al., 1993; С.М. Bebear et al., 2000).

В работе, выполненной на базе ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН (А.М. Савичева, 2009), оценивали чувствительность штаммов *M. hominis* и *U. urealyticum* к антибактериальным препаратам (доксциклину, джозамицину, офлоксацину, эритромицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, азитромицину, кларитромицину). Было установлено, что наиболее проблемны в этом отношении эритромицин, ципрофлоксацин и азитромицин (чувствительны к ним 0; 11,1 и 16,7% патогенов соответственно). Напротив, максимально чувствительны (в 100% случаев) возбудители к влиянию доксициклина и джозамицина, на фоне использования тетрациклина данный показатель достаточно высок и составляет 97,2%.

Логично, что высокая чувствительность микроорганизмов к действию того или иного антибиотика ассоциируется с эффективностью лечения. Результативность терапии инфекций, обусловленных *M. hominis* и *U. urealyticum*, с использованием джозамицина изучалась в различных работах. В испытании под руководством А.Л. Тищенко (2001) терапия Вильпрафеном позволила достичь эрадикации *S. trachomatis* и *U. urealyticum* у пациентов с уретритами смешанной хламидийно-микоплазменной этиологии в 97,1 и 94,3% случаев соответственно. А.Э. Карамова и соавт. (2002) оценили действенность Вильпрафена у больных с инфекцией *M. hominis* и *U. urealyticum*; у всех пациентов наступило клиническое и этиологическое излечение.

! В анализе итальянских ученых за 2004-2011 гг., охватившем почти 10 тыс. больных, сравнивали чувствительность *M. hominis* и *U. urealyticum* к доксициклину, джозамицину, офлоксацину, эритромицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, азитромицину, кларитромицину и пристиномицину. Максимально активным в отношении микоплазм оказался доксициклин, тогда как фторхинолоны были недостаточно действенными. Среди макролидов минимальный уровень устойчивости (7-8%) *U. urealyticum* продемонстрировала к джозамицину и кларитромицину; к азитромицину были резистентны ≥45% штаммов данного

микроорганизма. Джозамицин также активен в отношении *M. hominis* и рекомендуется к использованию при смешанных инфекциях, в том числе у беременных и детей с первых дней жизни (М.А. De Francesco et al., 2012).

Подходы к лечению урогенитальных инфекций в Республике Беларусь

Значительный опыт лечения урогенитальных инфекций с применением джозамицина накоплен белорусскими клиницистами. Заведующий кафедрой дерматовенерологии Белорусской медицинской академии последипломного образования (г. Минск), профессор О.В. Панкратов в рамках научно-практической конференции «Репродуктивное здоров'я: актуальні питання сьогодення» (25-27 сентября, г. Киев) отметил, что в Республике Беларусь (РБ) основным методом диагностики ХИ признан метод амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР); невалидированные методики, направленные на выявление антител к хламидиям, не используются.

В лечении ХИ в РБ широко применяются доксициклин и азитромицин, как альтернативная терапия — джозамицин (500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней). Доказаны преимущества данного представителя класса макролидов при лечении ИППП во время беременности: результативность лечения урогенитального хламидиоза джозамицином оценивается высокими цифрами и, по данным ряда авторов, достигает 100%.

Выступающий подчеркнул, что при выявлении *Ureaplasma spp.* и *M. hominis* следует уделять внимание оценке количества указанных микроорганизмов (в РБ показателями к антибиотикотерапии считаются наличие симптомов воспаления, предстоящие инвазивные манипуляции на органах урогенитального тракта, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложнения беременности, сочетающиеся с клинически значимым повышением количества *Ureaplasma spp.* и *M. hominis*).

О.В. Панкратов также констатировал, что относительно состояний, обусловленных *M. genitalium*, нет официально утвержденных рекомендаций; доступные на сегодня работы демонстрируют противоречивые результаты, в частности касательно эффективности терапии азитромицином. В РБ с целью лечения инфекции *M. genitalium* широко применяются доксициклин и азитромицин, в качестве альтернативы — джозамицин; в РБ джозамицин считается препаратом выбора в лечении микоплазменной инфекции у беременных.

Джозамицин (Вильпрафен) характеризуется высокой эффективностью в качестве средства терапии урогенитальных инфекций смешанной этиологии, благоприятным профилем безопасности, в том числе при использовании в группах риска (у беременных, детей), минимальным риском лекарственных взаимодействий, кроме того, препарат не обладает тератогенным эффектом. Важным преимуществом данного 16-членного макролида является высокая чувствительность к нему основных возбудителей урогенитальных инфекций (МПК препарата для основных патогенов ниже таковых препаратов-аналогов).

Подготовила **Ольга Радучич**



Гастроэзофагеальная болезнь и беременность: и пути их

В.М. Чернова, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой»

Под термином «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) понимают хроническое рецидивирующее заболевание, причиной развития которого является патологический заброс содержимого желудка в пищевод. Наряду с функциональной диспепсией, дискинезией двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей, синдромом раздраженного кишечника, эзофагоспазмом ГЭРБ относят к заболеваниям, в основе которых лежит нарушение моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ГЭРБ относится к заболеваниям желудочно-кишечного тракта, наиболее часто встречающихся у беременных, и представляет серьезную клиническую проблему [1, 2].

Так, в течение всей беременности изжогу и дисфагию испытывают до 50% женщин, а в некоторых группах населения ее частота приближается к 80%. По данным статистики, на протяжении I триместра беременности около 50% женщин испытывают изжогу, 25% пациенток — в течение II триместра и около 10% — в III триместре. Причем различия в частоте встречаемости изжоги среди повторнородящих и первородящих женщин не отмечаются [3].

В механизме развития ГЭРБ у беременных имеют значение многие факторы, включая механические и гормональные, однако основным среди них является снижение тонуса нижнего сфинктера пищевода под влиянием гормонов, прежде всего прогестерона. Это приводит к снижению непосредственной функции антирефлюксного барьера, а именно к снижению давления в нижнем пищеводном сфинктере и увеличению числа эпизодов его спонтанного расслабления.

Современные исследования показали, что в развитии ГЭРБ участвует целый комплекс дополнительных патологических факторов. Это и снижение клиренса пищевода как химического вследствие уменьшения синтеза слюны и бикарбонатов слизи, так и механического — вследствие снижения перистальтической активности и тонуса грудного отдела пищевода. При этом отмечается повышение агрессивных свойств рефлюктата, включающего желудочный сок, желчь, панкреатический сок. Все это наблюдается на фоне снижения резистентности ткани пищевода, что проявляется нарушением ее кровоснабжения, функциональной и структурной целостности [2, 3].

В период беременности у женщины наблюдается повышение расхода энергии и пластических материалов, что, в свою очередь, определяет увеличение потребления пищи и повышение функциональной активности пищеварительной системы. Регуляция количества поступающей пищи осуществляется двумя гипоталамическими центрами (голода и насыщения), но у человека в этом процессе активно принимают участие социальные и культурные факторы.

Субъективные и объективные желудочно-кишечные расстройства (тошнота, гиперсаливация, вкусовые

извращения, запор), отмечающиеся у многих беременных в норме, связаны с изменением секреторных и пищеварительно-двигательных функций и обычно не препятствуют обеспечению адекватного потребностям поступления пищи.

Иногда наблюдают понижение кислотности желудочного сока. Расслабление сфинктера кардии может приводить к появлению сердцебиений и рефлюкс-эзофагита. Результаты исследования желудочной секреции свидетельствуют о снижении кислотности желудочного сока и уменьшении содержания в нем пепсина в I и II триместрах беременности. Моторика желудка снижена, что объясняется понижением тонуса мускулатуры всего пищеварительного канала и изменением положения желудка, который смещается дном матки вверх.

Кроме того, при беременности часто наблюдаются гиперемия и отек десен, что обусловлено биохимическими сдвигами в основном веществе соединительной ткани, связанными с избытком эстрогенов. Также отмечается снижение тонуса желудочно-кишечного тракта вследствие, как отмечено выше, соответствующих гормональных изменений и в результате смещения органов увеличивающейся в размерах маткой.

Желудок из горизонтальной позиции переходит в вертикальное положение, смещается вверх и назад. При этом снижается его тонус, затрудняется продвижение его содержимого дальше в кишечник. Механические факторы ведут к повышению внутрижелудочного давления и смещению угла гастроинтестинального соединения вперед, что увеличивает вероятность обратного заброса содержимого. Вследствие гипотонического воздействия прогестерона на гладкую мускулатуру кишечника у беременных нередко отмечаются запоры. Увеличивается всасывание в кишечнике микроэлементов, воды, питательных веществ.

Клинические симптомы заболевания не отличаются от таковых у небеременных, могут появляться в любом триместре и саморазрешаться в послеродовом периоде. Превалирующими среди них являются изжога и регургитация.

Обострению ГЭРБ могут способствовать потребление жирной или острой пищи, а также шоколада, кофеина, прием пищи перед сном, а в некоторых случаях — применение лекарственных

НАМН України, г. Харьков

рефлюксная проблема решения

препаратов, снижающих давление нижнего сфинктера пищевода (антагонисты кальция, антихолинэргические средства).

В большинстве случаев диагноз ставится на основании клинической картины заболелания. Клиническая картина ГЭРБ в период беременности практически не отличается от таковой вне ее. Основным симптомом является изжога, которая обычно развивается после еды, особенно после употребления обильной жирной жареной и острой пищи. Иногда женщины, чтобы избежать появления изжоги, предпочитают есть 1 раз в сутки, что может привести к существенной потере массы тела. Продолжаться изжога может до нескольких часов, повторяется многократно, по несколько раз в день, усиливаясь в горизонтальном положении, при повороте с одного бока на другой, некоторые беременные обращают внимание на тот факт, что изжога беспокоит больше на левом боку. Кроме того, наклоны туловища вперед провоцируют ее появление.

В ряде случаев, чтобы снять изжогу, возникающую ночью во время сна, больная вынуждена встать, некоторое время походить по комнате, выпить воды. Некоторым женщинам вообще приходится спать сидя в кресле. Ощущение изжоги сопровождается тягостным чувством тоски, подавленным настроением. На фоне длительной изжоги возможно появление болей за грудиной, одышки, отрыжки воздухом. Нередко боль иррадирует в затылок, межлопаточное пространство, усиливается во время или непосредственно после еды. У пациенток с изжогой достаточно часто увеличивается слюноотделение.

Нередко беременные принимают лекарства без особых к тому показаний. Некоторые опросы свидетельствуют, что лишь 20% женщин не пользовались на протяжении беременности никакими лекарствами, а 65% принимали те или иные медикаменты без рекомендации врача. Поскольку интересы плода и матери могут быть диаметрально противоположными, а материнский организм не обеспечивает полной защиты будущего ребенка от влияния лекарств, на него может отрицательно подействовать безвредная для женщины концентрация лекарственного препарата. Поэтому во время беременности могут применяться только лекарственные средства с установленными особенностями метаболизма и только те препараты, которые не оказывают повреждающего воздействия на эмбрион и хорошо зарекомендовавшие себя в клинической практике.

Целью лечебных мероприятий при ГЭРБ у беременных должно быть максимальное усиление факторов защиты от агрессивного рефлюксата и ослабление его негативного действия на слизистую оболочку пищевода. Эти

мероприятия должны начинаться с соблюдения рекомендаций по изменению стиля и режима жизни, а также соблюдения диеты на весь период беременности.

Прежде всего беременной женщине следует избегать тех положений, которые способствуют возникновению изжоги. При отсутствии противопоказаний это сон с приподнятым головным концом кровати под углом 15°. Крайне нежелательно длительное пребывание в наклонном положении, вынужденное положение в постели с опущенным изголовьем, выполнение гимнастических упражнений, связанных с напряжением брюшного пресса, ношение тугих поясов, корсетов. Необходимо избегать запоров, если таковые развиваются, так как любое напряжение приводит к повышению внутриутробного давления, забросу кислого желудочного содержимого в пищевод и появлению изжоги. После еды не следует сразу принимать горизонтальное положение, в течение 30-40 мин целесообразно находиться в вертикальном положении, что будет способствовать более быстрой эвакуации пищи из желудка.

Беременным рекомендуется частое, дробное питание, частота приема пищи не менее 5 раз в сутки. При этом следует избегать переизбытка, приема жирных жареных блюд из мяса, птицы, рыбы, копченостей, острых соусов и приправ, кислых фруктовых соков и компотов, свежих овощей, содержащих грубую клетчатку, например белокочанная капуста, редис, редька, репчатый лук, чеснок. Нежелательно беременным включать в свой рацион грибы, черный хлеб, шоколад, газированные и шипучие напитки, горячий чай, черный кофе.

Большую часть пищевого рациона беременной женщины должны составлять продукты, оказывающие на слизистую оболочку пищевода и желудка щелочное действие. Это молочные продукты, паровые оmeлеты, отварное мясо, рыба, птица, сливочное и растительное масло, белый хлеб. Блюда и гарниры из овощей следует употреблять в отварном или протертом виде, в виде пюре. Яблоки лучше употреблять в печеном виде.

Первичная профилактика ГЭРБ у беременных состоит в предупреждении развития заболелания, что включает соблюдение здорового образа жизни, рационального питания, избирательность в приеме лекарственных препаратов, которые способствуют развитию рефлюксных нарушений.

Вторичная профилактика ГЭРБ у беременных сводится к снижению частоты рецидивов заболелания и предотвращению его прогрессирования. Обязательным компонентом вторичной профилактики является соблюдение вышеизложенных рекомендаций по первичной профилактике. Вторичная медикаментозная профилактика во многом зависит от степени выраженности рефлюксного эзофагита.

При отсутствии рефлюксного эзофагита или при легкой его степени каждый приступ изжоги следует купировать медикаментозным препаратом по требованию, поскольку это сигнал патологического процесса в пищеводе, что может способствовать прогрессирующему повреждению его слизистой оболочки. При среднем и тяжелом эзофагите требуется длительная, порой постоянная поддерживающая терапия. Критериями успешной вторичной профилактики принято считать

уменьшение числа обострений заболелания, отсутствие прогрессирования, снижение степени тяжести рефлюксного эзофагита и предупреждение развития осложнений.

При незначительной и нечастой изжоге этих мероприятий вполне может оказаться достаточно. В случаях выраженной и частой изжоги, появлении других симптомов ГЭРБ необходимо обсудить с беременной все положительные и возможные отрицательные стороны медикаментозной терапии.

Медикаментозная терапия ГЭРБ у беременных включает препараты трех основных групп: ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов и антациды, которые обеспечивают эффективный контроль над кислотообразованием. Ингибиторы протонной помпы и H₂-блокаторы оказывают влияние на различные структуры париетальных клеток слизистой оболочки желудка, что приводит к ингибированию кислотной продукции. Антациды нейтрализуют кислотное содержимое в просвете желудка, адсорбируют пепсин и желчные кислоты. Клинически действие препаратов проявляется купированием изжоги, исчезновением боли и дискомфорта за грудиной и в верхнем отделе живота [4-6].

Применение этих препаратов у беременных основано на результатах когортных исследований, поскольку многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования не проводились.

Как известно, ингибиторы протонной помпы и H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов отнесены к категории лекарств, которые принимались ограниченным числом беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено повышение частоты поврежденных плода или такие результаты получены, но доказательства зависимости полученных результатов с применением этих препаратов не были выявлены. Из этого следует, что единственной безопасной группой препаратов для лечения ГЭРБ у беременных являются антациды.

Антациды относятся к одной из самых часто используемых беременными групп лекарственных средств, которые принимают для лечения изжоги и других проявлений рефлюкса около 50% женщин в период гестации. Многообразные свойства антацидов и широкий спектр показаний к их применению привели к созданию большого числа данных лекарственных средств. Антациды не однородны по своим свойствам и механизму действия на организм. Их принято подразделять на всасывающиеся и невсасывающиеся. К всасывающимся антацидам относится натрия гидрокарбонат. Он часто применяется в повседневной жизни для избавления от изжоги, но не подходит для длительного систематического приема. Во-первых, несмотря на способность питьевой соды быстро купировать изжогу, действие ее кратковременно, а поскольку при взаимодействии с желудочным соком образуется углекислота, обладающая выраженным сокогонным действием, происходит повторное выделение новых порций соляной кислоты, и изжога вскоре возобновляется с новой силой. Во-вторых, натрий, содержащийся в соде, всасываясь в кишечнике, может привести к появлению

отеков, что крайне нежелательно у беременных женщин.

Невсасывающиеся антациды обладают высокой эффективностью и отсутствием серьезных побочных эффектов, к ним относятся алюминий- и магнийсодержащие препараты, которые допустимо назначать беременным, не опасаясь подвергнуть мать и плод особому риску. Проведенные исследования на животных доказали отсутствие у них тератогенного воздействия, хотя от 15 до 30% магния и еще меньшее количество солей алюминия могут всасываться после реакции с соляной кислотой.

Свое фармакологическое действие невсасывающиеся антациды оказывают посредством двух основных механизмов: они нейтрализуют и адсорбируют продуцируемую желудком соляную кислоту. Следует отметить, что антациды по соотношению эффективности и стоимости являются оптимальными с экономической точки зрения.

Некоторые производители не рекомендуют беременным применять препараты, содержащие фосфат алюминия, о чем сообщается в инструкциях. Кроме того, замечено, что сульфат магния может привести к задержке родов и слабости родовой деятельности, развитию судорог. Разнообразие антацидов создает определенные трудности при выборе оптимального препарата в клинической практике. Идеальный антацид должен быстро и продолжительно действовать на организм, быть способным адсорбировать компоненты желчи, пепсин, изолецитин, его буферность действия должна составлять pH от 3,0 до 5,0, при этом должна наблюдаться минимальная энтеральная абсорбция ионов алюминия и магния, малое количество и низкая частота побочных эффектов. Одной из особенностей действия магнийсодержащих антацидов является усиление моторики кишечника, что в комплексе с другими мероприятиями снижает вероятность развития запоров [7, 8].

Применение антацидных и алгинатных препаратов дает возможность акушерам-гинекологам справляться с таким частым и грозным при беременности осложнением, как ГЭРБ. Быстрое и безопасное купирование таких симптомов, как изжога, дисфагия, метеоризм, благотворно влияет на самочувствие будущей мамы и течение гестационного процесса.

Литература

1. Бурков С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности. Гинекология. 2001; 6 (5): 12-5.
2. Елохина Т.Б., Тюпонник В.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности. Русский медицинский журнал. 2008; 16 (19): 1243-7.
3. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия и профилактика. Фарматека. 2003; 7 (70): 20-5.
4. Ушкалова Е.А. Лечение гастроэзофагеального рефлюкса у беременных женщин // Гинекология. 2001; 3 (3): 89-90.
5. Dean B.B., Crawley J.A., Schmitt C.M., Wong J., Ofman J. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 15(17): 1309-17.
6. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet. 2000; 356 (18): 1735-6.
7. Richter J.E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am. 2003; 32: 235-61.
8. Richter J.E., Kahrilas P.J., Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 656-65.
9. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastro-oesophageal reflux disease and motility disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003; 17: 163-79.
10. Stanghellini V. Management of gastroesophageal reflux disease. Drugs Today (Barc) 2003; 39 (suppl. A): 15-20.