

Мифы и реалии воспалительных заболеваний органов малого таза

Myths and realities of inflammatory diseases of the pelvic organs

3 марта 2015 г. начал свою работу XXI Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в энциентре женского здоровья». Основной целью конгресса его организаторы считают необходимость улучшения качества амбулаторно-поликлинической помощи, внедрение новых медицинских технологий, совершенствование знаний практикующих врачей.

В рамках конгресса состоялся научный симпозиум с участием ведущих российских экспертов в области акушерства и гинекологии, микробиологии и лабораторной диагностики, антимикробной химиотерапии, посвященный проблеме диагностики и рациональной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ).

Хламидийная инфекция и репродуктивное здоровье женщины

ВЗОМТ стабильно занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости и считаются одной из основных медицинских проблем, оказывающих значительное влияние на здоровье женщин репродуктивного возраста. ВЗОМТ хламидийного происхождения – основная причина бесплодия и последующих осложнений беременности, причем риск их развития непосредственно зависит от сексуальной активности и частоты смены партнера, возраста женщины, способа контрацепции, проведения инвазивных гинекологических вмешательств. Именно влиянию хламидийной инфекции (ХИ) на репродуктивное здоровье женщины было посвящено выступление **Веры Николаевны Прилепской** – доктора медицинских наук, профессора, президента Российской ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии, заместителя директора, руководителя научно-поликлинического

отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова». По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире урогенитальным хламидиозом заболевают до 100 млн человек. По данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения 2012 г., в России за период с 2000 по 2011 г. зарегистрировано более 90 случаев урогенитального хламидиоза на 100 тыс. населения, что составляет около 20% в структуре всех инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Урогенитальная ХИ – самая частая бактериальная ИППП, широко распространенная среди молодых людей и подростков. Клиническое течение заболевания имеет ряд особенностей. Около 50% случаев ХИ у мужчин и 80% – у женщин протекает бессимптомно, в 50–90% развиваются рецидивы. В случае манифестных форм к наиболее частым и ранним проявлениям относят патологию шейки матки и уретриты, развитие разнообразных осложнений, приводящих к гинекологической и экстрагенитальной патологии, формированию разных клинических синдромов. У женщин

Рис. 1. Влияние хламидийной инфекции на репродуктивное здоровье женщины.



Рис. 2. Воспалительные заболевания органов малого таза и хламидийная инфекция.



Рис. 3. Воздействие *C. trachomatis* на эпителий маточных труб.



Рис. 4. Бесплодие и хламидийная инфекция.

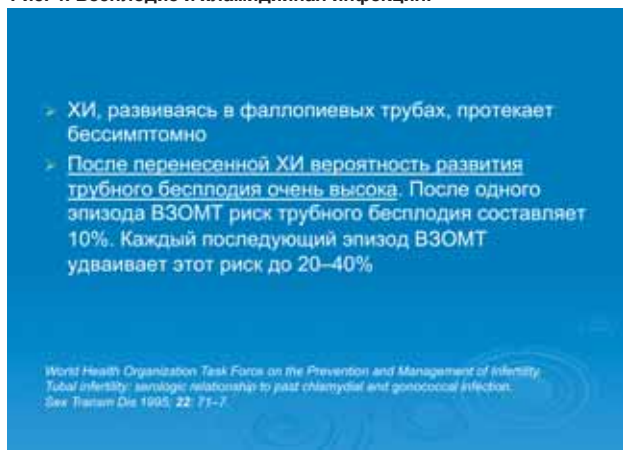


Рис. 5. Европейские рекомендации – диагностика.



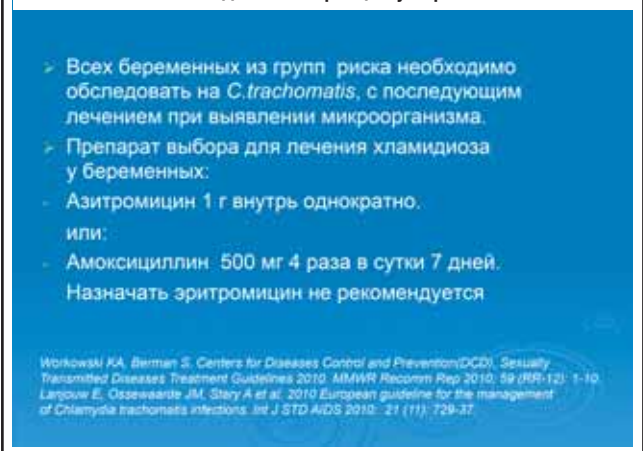
Рис. 7. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, 2013 г.



Рис. 6. Международные рекомендации по лечению хламидийной инфекции.



Рис. 8. Лечение хламидийной инфекции у беременных.



патологические изменения эпителия шейки матки при урогенитальном хламидиозе наблюдают в 83,6% случаев. В структуре патологии шейки матки преобладают эндо- и эктоцервициты, лейкоплакия. При цитологическом исследовании определяют поражения как легкой, так и тяжелой степени. Хламидии выявляют у 47% женщин с эктопией шейки матки, 8% – цервикальной интраэпителиальной неоплазией, 18% – раком шейки матки. По имеющимся данным, у 40% женщин нелеченая ХИ приводит к развитию ВЗОМТ, а у каждой четвертой из них – к бесплодию (рис. 1, 2).

Отличительная черта ХИ – способность к образованию рубцов и спаек в маточных трубах, что в последующем является причиной внематочной беременности, трубного бесплодия (рис. 3, 4).

Даже после одного эпизода ВЗОМТ риск трубного бесплодия составляет 10%, при этом каждый последующий эпизод уже удваивает его. Вероятность развития трубного бесплодия при хламидиозе очень высока. После одного эпизода ВЗОМТ риск его возникновения – 10%, но каждый последующий эпизод увеличивает риск до 20–40%. Второе по частоте осложнение – внематочная беременность: перенесенная ХИ в 2–3 раза повышает ее риск, причем, по данным шведских ученых, риск увеличивается в 14 раз. Данные о влиянии ХИ на течение и исход беременности противоречивы. По одним данным, хламидиоз оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности. Наиболее частые осложнения: самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, несвоевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, повышение частоты гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде. Хламидиоз может приводить и к внутриутробному инфицированию плода, в ряде случаев являясь причиной повышения ante-, intra- и постнатальной младенческой смертности. По другим данным, связь ХИ с неблагоприятными исходами беременности не доказана, помимо риска развития ХИ у новорожденного (конъюнктивит, пневмония).

По убеждению профессора В.Н.Прилепской, работа врача по повышению эффективности раннего выявления ХИ определяется точностью постановки диагноза ХИ у пациентов, обращающихся к врачу с определенными жалобами, и выявлением инфекции среди лиц с бессимптомным течением заболевания в результате проведения скрининга групп с наибольшим риском инфицирования хламидиозом, существенно влияющим на риск развития осложнений. Как в случае клинически выраженных форм инфекции, так и особенно при бессимптомных формах, факт инфицирования *Chlamydia trachomatis* устанавливается на основании результатов лабораторных методов. Диагностические возможности за последние два десятилетия претерпели весьма серьезные изменения. Если в 1990-х годах основным методом диагностики была прямая иммунофлуоресценция с использованием моноклональных антител, а стандартом диагностики – выделение хламидий в культуре клеток, то в последнее десятилетие диагностику следует проводить только с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот – МАНК (рис. 5).

Что касается лечения ХИ, то здесь никаких особых изменений за последние два десятилетия не произошло (рис. 6), и по-прежнему, согласно всем современным авторитетным национальным и международным руководствам, препаратами выбора при лечении ХИ у небеременных женщин остаются азитромицин и доксициклин (рис. 6–8).

Лечение должно назначаться с учетом давности заболевания, клинической картины, локализации поражения, наличия или отсутствия осложнений, причем половой партнер подлежит обследованию и лечению даже при отсутствии выявленного возбудителя. Профессор В.Н.Прилепская убеждена: одним из самых важных факторов контроля ХИ является как можно более раннее (до возникновения осложнений) обнаружение и лечение ХИ. Только такая так-

тика способствует снижению вероятности развития ВЗОМТ и их серьезных последствий.

В опубликованных в 2010 г. Международных рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемых половым путем (Центр по контролю и профилактике заболеваний США, Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*), основным препаратом в лечении ХИ у беременных является азитромицин (см. рис. 8), обладающий быстрой абсорбцией и высокой биодоступностью, широким спектром антимикробного действия. Препарат характеризуют высокое внутриклеточное и тканевое проникновение, длительное сохранение высоких концентраций в очаге воспаления (до 10 дней при приеме 1 г однократно), что очень важно с клинической точки зрения. Азитромицин можно назначать во время беременности и периода лактации. Удобный режим приема (1 раз в сутки) и короткий курс применения обеспечивают высокую приверженность терапии.

Таким образом, своевременная диагностика с применением информативных методов, адекватная современная терапия с учетом результатов комплексного обследования в соответствии с международными критериями – залог успеха лечения, профилактики осложнений и нарушения репродуктивного здоровья женщины.

Вопросы резистентности к антибиотикам основных возбудителей ВЗОМТ

Детальный анализ состояния проблемы антимикробной химиотерапии в акушерско-гинекологической практике был проведен в выступлении **Романа Сергеевича Козлова** – доктора медицинских наук, профессора, президента Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, директора НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

С его точки зрения, основными проблемами, способствующими неэффективности антимикробной химиотерапии ВЗОМТ, безусловно, можно считать недостаток врачебных знаний (терминологическая путаница, ошибочное мнение врачей о существовании большого количества «атипичных» возбудителей с приобретенной антибактериальной резистентностью и др.), некачественную лабораторную диагностику (например, использование устаревших тест-систем и др.) и качество самих антимикробных препаратов.

«Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических антибактериальных препаратов могут нанести непоправимый вред практическому здравоохранению», – убежден профессор Р.С.Козлов.

Обсуждая клиническое значение «урогенитальных» микоплазм, Р.С.Козлов отметил, что реализация патогенных свойств *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* происходит только при определенных условиях, например, иммуносупрессии. Тем не менее *U. urealyticum* может вызывать уретрит у мужчин, а *M. hominis* в сочетании с другими микроорганизмами могут быть ассоциированы с разными патологическими состояниями у женщин (ВЗОМТ и др.). В то же время истинное этиологическое значение этих микроорганизмов до сих пор не определено, и в соответствии с рядом регламентирующих документов, в том числе и Международной классификации болезней 10-го пересмотра, *Mycoplasma genitalium*, *U. urealyticum*, *M. hominis* не относятся к возбудителям ИППП (рис. 1).

В каких же ситуациях целесообразно проведение обследования? Принимая во внимание высокую распространенность микоплазм в нижних отделах мочеполовой системы у практически здоровых лиц репродуктивного возраста, неуточненность их истинного этиологического значения, проведение универсального скринингового обследования на генитальные микоплазмы представляется нецелесообразным. Однако определен ряд клинических ситуаций, в которых проведение лабораторной диагностики абсолютно оправдано. К ним относятся: уретрит у лиц обоего пола; цервицит (при отсутствии другой этиологически значимой микрофлоры – *C. trachomatis*, *Neisse-*

Рис. 1. Клиническое значение урогенитальных микоплазм.

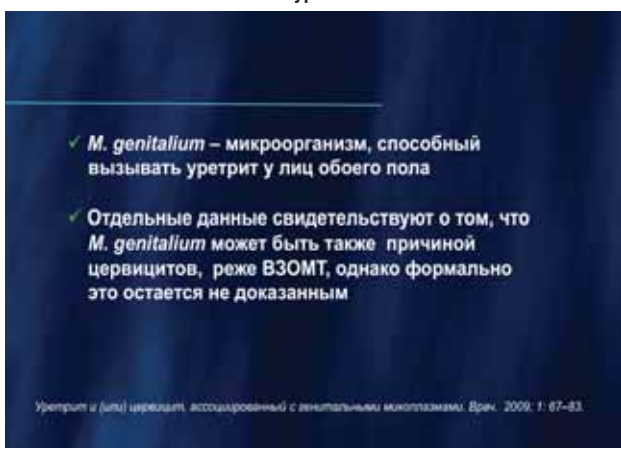


Рис. 2. Активность различных антибиотиков в отношении «атипичных» микроорганизмов.

- Рутинное определение антибиотикочувствительности генитальных микоплазм нецелесообразно - Наиболее активные антибиотики (in vitro):			
	<i>M. genitalium</i>	<i>M. hominis</i>	<i>U. urealyticum</i>
Макролиды	азитромицин кларитромицин доксицилин	доксицилин	азитромицин кларитромицин доксицилин
Тетрациклины	доксицилин	доксицилин	доксицилин
Хинолоны	моксифлоксацин левофлоксацин	моксифлоксацин левофлоксацин	моксифлоксацин левофлоксацин

ria gonorrhoeae и др.); проведение предгравидарного обследования лиц обоего пола в программах экстракорпорального оплодотворения, переносе эмбриона, искусственной инсеминации; при привычной потере беременности; хориоамнионите (многоводие, угроза прерывания беременности); предгравидарной подготовке при наличии в анамнезе ante- и постнатальной гибели плода инфекционного генеза. При выявлении микоплазм и отсутствии обнаружения других возбудителей проведение антибактериальной терапии в этих ситуациях обоснованно и целесообразно. Одна из самых больших проблем, существенно затрудняющих выбор врача, – недостаточное число клинических исследований, использование практически всех противохламидийных режимов, небольшое количество работ, в которых бы проводилось прямое сравнение разных схем терапии.

Другая проблема – активность различных антибактериальных препаратов в отношении *C. trachomatis*. Вопреки устоявшемуся и распространенному мнению, клинически значимых проблем резистентности к антибиотикам с природной активностью в отношении этого возбудителя не существует (рис. 2).

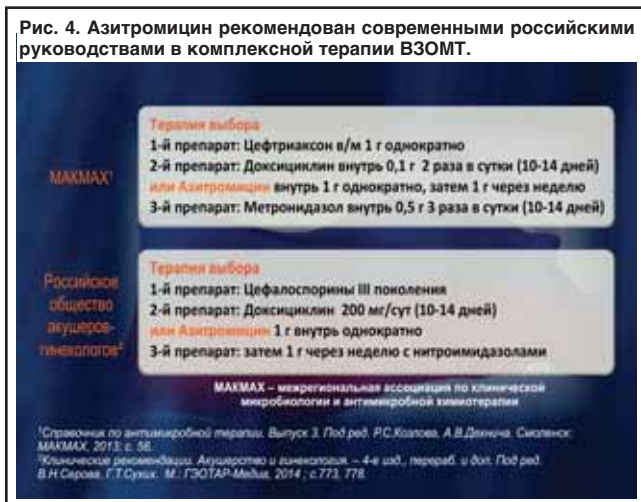
Особое внимание, по мнению профессора Р.С.Козлова, должно быть уделено качеству используемых препаратов, и в первую очередь это касается генерических или воспроизведенных препаратов. Только препарат, доказавший свою терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, может называться генериком! К сожалению, количество лжегенериков, по имеющимся данным, достаточно велико...

Важный аспект доклада Р.С.Козлова – эффективная терапия ВЗОМТ. Профессор отметил, что микробиологическими особенностями ВЗОМТ считаются связь с ИППП, полимикробная этиология и полимикробный синергизм. Доказана полимикробная этиология этой группы заболе-

Рис. 3. Возбудители ВЗОМТ.



Рис. 4. Азитромицин рекомендован современными российскими руководствами в комплексной терапии ВЗОМТ.



ваний с преобладанием возбудителей, передаваемых половым путем, в первую очередь, *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*. и *C. trachomatis*. У пациенток с ВЗОМТ могут выделяться *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis* и ряд других микроорганизмов. Поэтому антибактериальные препараты или их комбинации, назначаемые для лечения ВЗОМТ, должны быть активны против большинства потенциальных возбудителей, а также и *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* (рис. 3).

Возбудители ИППП (хламидии, гонококки и др.) прокладывают дорогу эндогенной микрофлоре, а, в свою очередь, эндогенная аэробная микрофлора прокладывает дорогу анаэробам. Терапия ВЗОМТ должна проводиться в соответствии с определенными требованиями. Чрезвычайно важно раннее начало эмпирического лечения; применение антибактериальных средств, эффективных против возбудителей ВЗОМТ (гонококков, хламидий, микоплазмы, анаэробы). Предпочтительно проведение монотерапии с использованием препаратов, обладающих хорошей переносимостью, удобным режимом дозирования, наличием парентеральной и пероральной форм и эффективностью, подтвержденной в контролируемых клинических исследованиях.

Поскольку в мире проведены рандомизированные клинические исследования, в результате которых доказана 97–100% микробиологическая и клиническая эффективность азитромицина в отношении ХИ, российские и зарубежные руководства рекомендуют этот препарат в дозе 1 г внутрь однократно или наряду с доксициклином в качестве препаратов выбора (рис. 4).

Если используемый препарат эффективен и не вызывает нежелательных реакций, то при ВЗОМТ он может быть использован до клинического выздоровления или улучшения в течение 10–14 дней.

Основные ошибки диагностики и современные направления в выборе терапии ВЗОМТ

По мнению Светланы Олеговны Дубровиной – доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника НИИ акушерства и педиатрии (Ростов-на-Дону), с момента внедрения тестов ДНК амплификации (NAAT – nucleic acid amplification – метод амплификации нуклеиновых кислот), способствующих повышению диагностики на 30%, за последние 20 лет знаковых изменений в диагностике хламидийной инфекции (ХИ) не произошло. Стандартом инфицированности пациента сегодня считается получение положительного результата 2 тестов NAAT, взятых из любых точек (в том числе и дважды из одной). Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) поддерживает этот тест, но он неверен концептуально, так как, согласно ему, пациент может считаться инфицированным, если все образцы положительны.

Это неверно теперь уже с биологической точки зрения, так как пациентка может быть инфицирована в одной точке и не инфицирована в остальных. Так, например, для молодых женщин характерно поражение уретры при отсутствии поражения цервикального канала. В такой ситуации отрицательные результаты обследования из цервикального канала ложноотрицательны. Специалистами Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) после долгого обсуждения были разработаны новые рекомендации по лабораторному определению *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* (рис. 1).

Говоря об опасности последствий ХИ для репродуктивного здоровья женщины, профессор С.О.Дубровина отметила, что рубцевание и фиброз фаллопиевых труб, вызванные этим возбудителем, – причина до 30% всех случаев женского бесплодия. Серологическая же диагностическая техника для определения последствий инфицирования *C. trachomatis* не позволяет дифференцировать острую инфекцию от ассоциированного с *C. trachomatis* бесплодия. Диагностика затруднена и в связи с недостатком чувствительности, специфичности и подтвержденной кросс-реакцией с антителами к другим видам хламидий. В свою очередь, результаты лапароскопии и гистеросальпингографии более информативны в отношении анатомии маточных труб. Результаты же иммунологического теста предоставляют врачу больше информации о функциональном состоянии фаллопиевых труб и эндометрия.

Говоря о современных возможностях иммунологической диагностики, С.О.Дубровина акцентировала внимание коллег на том, что неинвазивный тест определения антител к *C. trachomatis* (иммуноглобулин G и A, MOMP, HSP60) может быть использован для определения тактики лечения пациентов с бесплодием. Повышенный уровень антител соответствует обнаруженным при лапароскопии и гистеросальпингографии поражениям маточных труб. Однако этот комбинированный иммунологический тест не выявляет

Рис. 1 Рекомендации по лабораторной диагностике (2014 г.).

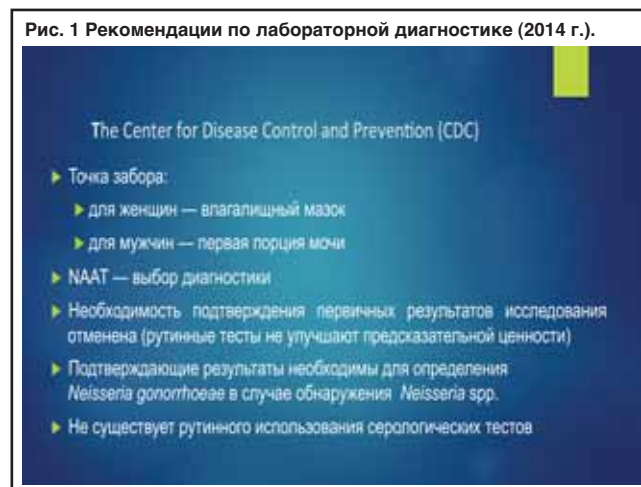


Рис. 2. Азитромицин.

► Одним из основных вопросов, стоящих перед мировым сообществом, является устойчивость к лекарственной терапии

► Согласно данным исследования, выполненного австралийскими учеными в 2013 году (Vodströl L.A., Rupasinghe D., 2013), **высокая концентрация азитромицина сохраняется во влагалищном содержимом до 5 дней после применения 1 г антибиотика** и обеспечивает эффективное лечение. Результаты данного исследования были озвучены на Всемирном конгрессе, посвященном инфекциям, передаваемым половым путем (STI&AIDS), в 2013 году

► Кроме того, в связи со снижающейся чувствительностью цефалоспоринов в отношении лечения гонорей можно располагать азитромицином для лечения гонорей, что доказано в международном исследовании (Martin I., Sawatzky P., Liu G. и соавт., 2013)

Vodströl L.A., Rupasinghe D., Tuf, Worthington K. et al. Post-treatment detection of azithromycin in high-vaginal swabs using liquid chromatography and tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Sexually Transmitted Infections 2013; 89(1):A113.
Martin I., Sawatzky P., Liu G. et al. Azithromycin susceptibility in Canadian Neisseria Gonorrhoeae isolates (2010-2011). Sexually Transmitted Infections 2013; 89:1A235.

Рис. 4. Лечение *M. genitalium*.

1. Клинические исследования подтверждают безуспешность терапии в 70% лечения доксициклином

2. Эффективность 1 г азитромицина ниже, чем пролонгированный курс (500 мг в первый день + 250 мг со 2-го по 5-й дни лечения)

1. Whitham A, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. Sex Transm Infect 2006; 82: 276-9.

STI&AIDS

Рис. 3. Азитромицин – единственный макролид, рекомендованный международными руководствами в комплексной терапии ВЗОМТ.

IUSTI European Guideline for the Management of PID ¹ 2012	Великобритания (BAS NH) ² 2011	Канада ³ 2010
Цефтриаксон 500 мг в/м однократно + Азитромицин по 1,0 г в неделю в течение 2 недель	Цефтриаксон 250 мг в/м однократно + Азитромицин по 1,0 г в неделю в течение 2 недель + Метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 10 дней	Азитромицин по 250 мг в сутки, в течение 7 дней или Азитромицин по 1,0 г в неделю в течение 2 недель + Метронидазол 500 мг 2 раза в сутки, 14 дней

¹Ross J, Austin JT, Jensen 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. J Int J STD AIDS. 2014 Jan; 25(1):1-7. doi: 10.1177/0959629413496714. Epub 2013 Aug 29.
²United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease, 2010.
³Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, Pelvic Inflammatory Disease (PID), Updated January 2010.

всех повреждений маточных труб, обнаруженных с помощью лапароскопии и гистеросальпингографии. Данные рандомизированного контролируемого исследования подтвердили необходимость однократного профилактического использования антибиотикотерапии при отрицательных результатах NAAT (nucleic acid amplification tests) у серопозитивных к МОР женщин при отсутствии указания на лечение ХИ в анамнезе. Повторное исследование анти-тел после лечения не показано (V.Akande и соавт., 2010).

Говоря о проблеме рациональной антимикробной химиотерапии, профессор С.О.Дубровина подчеркнула, что, согласно европейским и американским рекомендациям,

существует только два варианта терапии неосложненной инфекции нижних отделов мочеполовой системы хламидийной этиологии: применение 1 г азитромицина (однократно) либо назначение доксициклина (200 мг/сут) в течение 7 дней. Однако преимущество отдается азитромицину. Это связано не только с удобством однократного применения, но и особенностями его фармакокинетики.

Препарат хорошо проникает внутрь клеток и создает длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации, до 1200 раз превышающие концентрацию в крови. Наибольшее накопление – в фосфолипидном слое мембран лизосом фагоцитирующих клеток. Фагоциты транспортируют препарат в очаг инфекционного воспаления, создавая в нем концентрацию более высокую, чем в здоровых тканях, причем степень концентрации коррелирует с выраженностью воспалительного отека. В тканях азитромицин медленно высвобождается, в результате чего однократная доза достаточна для лечения в течение 7 дней. Высокая концентрация азитромицина сохраняется во влагалищном содержимом до 9 дней после применения 1000 мг антибиотика (рис. 2, 3).

Что же касается антимикробной терапии состояний, ассоциированных с *M. genitalium*, то клинические исследования подтверждают неэффективность терапии доксициклином в 70% случаев. А эффективность однократного приема 1000 мг азитромицина ниже, чем его пролонгированный курс (рис. 4).

Резистентность *C. trachomatis* к азитромицину сегодня не является клинической проблемой. Его эффективность для лечения хламидийной инфекции продолжает оставаться очень высокой. Единичные случаи неэффективности терапии зависят только от фенотипической и генотипической гетерогенности хламидий.

— * —