

Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза

И.В.Кузнецова✉, Т.Н.Рашидов

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава
России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) широко распространены в популяции женщин репродуктивного возраста. Особые свойства возбудителей урогенитальных инфекций, дисфункция иммунной системы макроорганизма часто приводят к формированию хронического воспаления, прежде всего у женщин с бессимптомным течением инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и пациенток с субклиническими формами ВЗОМТ. Хронические ВЗОМТ в свою очередь сопряжены с многочисленными расстройствами репродуктивной сферы, включая бесплодие, невынашивание беременности, хроническую тазовую боль. Профилактика хронического воспаления и его негативных последствий заключается в раннем выявлении и адекватном лечении как ИППП, так и ВЗОМТ, особенно их субклинических вариантов. К сожалению, антибиотикотерапия не всегда оправдывает возлагаемые на нее надежды, отчасти ввиду повышающейся резистентности возбудителей, отчасти из-за собственных побочных эффектов, в том числе иммуносупрессивного действия. Для оптимизации антибиотикотерапии и предупреждения развития ВЗОМТ и их рецидивов в схемы лечения могут вводиться иммуномодуляторы. Поскольку ключевую роль в иммунном ответе на инфекционное внедрение играет фагоцитирующее звено, включение в терапию азоксимера бромид, обеспечивающего полноценную функцию фагоцитов, представляется обоснованным и целесообразным.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем, иммуномодуляторы, азоксимера бромид.

✉ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В., Рашидов Т.Н. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология. 2016; 18 (5): 26–31.

Place of immunomodulators in the treatment of pelvic inflammatory diseases

I.V.Kuznetsova✉, T.N.Rashidov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Pelvic inflammatory diseases (PID) are widespread in the population of women of reproductive age. The special properties of pathogens of urogenital infections, immune dysfunction of host systems often lead to the formation of chronic inflammation, especially in women with asymptomatic infection infections, sexually transmitted infections, and patients with subclinical PID. Chronic pelvic inflammatory disease, in turn, are associated with numerous disorders reproductive system, including infertility, miscarriage, chronic pelvic pain. Prevention of chronic inflammation and its negative consequences is early detection and adequate treatment as STDs and PID, especially their subclinical variants. Unfortunately, antibiotics do not always justify the hopes placed in it, partly because of rising resistance of pathogens, in part due to their own side effects, including an immunosuppressive action. To optimize antibiotic therapy and prevention of pelvic inflammatory disease and relapse in the treatment regimen immunomodulators may be used. Since a key role in the immune response to infectious implementation is played by phagocytic link, inclusion in therapy azoximer bromide, providing a full function of phagocytes, seems reasonable and appropriate.

Key words: pelvic inflammatory diseases, sexually transmitted infections, immunomodulators, azoximer bromide.

✉ms.smith.ivk@gmail.com

For citation: Kuznetsova I.V., Rashidov T.N. Place of immunomodulators in the treatment of pelvic inflammatory diseases. Gynecology. 2016; 18 (5): 26–31.

Одна из самых распространенных групп инфекционных болезней – воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – включает в себя широкий спектр нозологических форм (эндометрит, сальпингит, параметрит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, тазовый перитонит) в изолированном виде или в разнообразных комбинациях. ВЗОМТ чаще всего развиваются в результате восходящей вульвовагинальной инфекции и в большинстве наблюдений представлены сальпингитом. Вариабельность клинической манифестации от стертых, малосимптомных форм до тяжелых состояний, требующих хирургической интервенции [1], создает реальные сложности в диагностике и лечении, что, к сожалению, слишком часто приводит к нежелательным исходам.

По данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention) острые эпизоды ВЗОМТ ежегодно регистрируются более чем у миллиона американских женщин [2]. Около 5% пациенток при опросе сообщают, что хотя бы раз в жизни получали лечение по поводу ВЗОМТ [3], а в структуре гинекологических болезней ВЗОМТ составляют около 65% [4]. Пик заболеваемости наблюдается в возрасте 15–24 года [5], один из пяти случаев ВЗОМТ приходится на женщин моложе 19 лет, а подростки и молодые женщины 17–21 года имеют вероятность развития заболевания в два раза больше, чем другие возрастные группы [6].

Повышенный риск ВЗОМТ у подростков и молодых женщин обусловлен комбинацией поведенческих и биологических факторов [7]. К развитию и рецидивам ВЗОМТ predisposing [8]: инфекции влагалища и шейки матки

(встречаются у 82,6% пациенток с ВЗОМТ); сопутствующие экстрагенитальные заболевания, преимущественно желудочно-кишечного тракта и мочевых путей (80%), инфекционные заболевания половых органов, перенесенные в детстве и пубертате (56%), раннее начало половой жизни (54%), половая жизнь вне брака (64,6%), промискуитет (47,3%), отсутствие использования контрацепции (42,6%), длительное применение медьсодержащих внутриматочных контрацептивов (28%). В целом, уровень заболеваемости ВЗОМТ напрямую зависит от степени сексуальной активности [5], и это смещает акцент в сторону молодых и юных женщин.

Структура

В зависимости заболеваемости ВЗОМТ от сексуальной активности нет ничего удивительного: в структуре полимикробной этиологии ВЗОМТ преобладают облигатно патогенные возбудители, передаваемые половым путем, – *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%) и *Chlamydia trachomatis* (25–30%); среди относительно недавно выделенных инфекций несомненным участником патогенеза ВЗОМТ признается *Mycoplasma genitalium* [9]. Хламидийная инфекция, по-видимому, имеет наибольшее значение. Причиной тому является, в первую очередь, ее бессимптомное течение у 70% мужчин и женщин. Это обстоятельство обуславливает широкое распространение хламидийной инфекции: от 5 до 15% молодых сексуально активных людей заражены *C. trachomatis*, а по данным дерматовенерологических диспансеров России, хламидийная инфекция выявляется в 2–3 раза чаще, чем го-

норея. Однако с течением времени, как в индивидуальных случаях, так и в эпидемиологическом контексте, все более значимую роль начинают играть условные патогены: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* и другие грамотрицательные бактерии – *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Фактором развития ВЗОМТ могут стать факультативная и облигатная анаэробная микрофлора, вызывающая бактериальный вагиноз, и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии, а особенно их разнообразные ассоциации [10]. Изучение микробного заселения эндометрия у женщин с ВЗОМТ показало наличие хламидийной и микоплазменной инфекции в 29 и 14% наблюдений, соответственно, по сравнению с 4 и 1% в контрольной группе женщин без ВЗОМТ. Вместе с тем, присутствие *G. vaginalis* и *Atopobium vaginae* также различалось, составив, соответственно, 30 и 18% в группе пациенток с ВЗОМТ против 21 и 7% наблюдений в группе контроля [11]. Поддерживать полимикробную колонизацию половых путей условным патогенам помогают биопленки, которые образуются не только во влагалище, но и на слизистых оболочках вышележащих органов [12].

Клиническое течение

Течение острого ВЗОМТ далеко не всегда характеризуется ярко выраженной клинической симптоматикой. Последние десятилетия ознаменовались ростом частоты субклинических ВЗОМТ, которые определяются как инфекционное воспаление верхних отделов генитального тракта в отсутствие традиционных признаков острого воспаления [1]. Субклинические ВЗОМТ тают в себе не меньше опасностей, чем клинически выраженные острые формы болезни. Точно так же, как при остром воспалении, стертая клиническая картина инфекционного поражения связана с высоким риском деструктивных процессов в маточных трубах и последующего развития бесплодия [1]. Для оптимизации диагностики субклинических ВЗОМТ современные клинические руководства рекомендуют использовать минимальные критерии Всемирной организации здравоохранения и ставить соответствующий диагноз каждой молодой сексуально активной женщине с риском инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), при наличии у нее жалоб на необъяснимые боли в нижних отделах живота (тазовые боли) и хотя бы одного из перечисленных ниже симптомов: чувствительность/боль при тракциях шейки матки, чувствительность/боль при пальпации матки, чувствительность/боль при пальпации придатков [13]. Но и при таком расширении диагностики CDC с сожалением констатирует, что около 20% случаев ВЗОМТ остаются нераспознанными [2]. Особое беспокойство и здесь вызывает хламидийная инфекция: часто бессимптомное течение воспалительного процесса, вызванного *C. trachomatis*, приводит к ситуациям, когда ВЗОМТ диагностируется ретроспективно, при обращении женщины к врачу по поводу отсутствия беременности [14].

Осложнения

Длительная персистенция микроорганизмов в результате особенностей возбудителей, неправильно поставленного диагноза или неадекватной терапии приводит к формированию хронического воспаления, сохраняющегося даже после элиминации патогенов, и частым рецидивам инфекционного поражения. Подобное состояние именуется хроническим ВЗОМТ, и оно несет в себе, помимо предрасположенности к частым рецидивам инфекции, риск трубного бесплодия, эктопической беременности и хронической тазовой боли, чаще всего связанной со спаечным процессом в малом тазу [15, 16]. Через 7 лет после того, как был установлен диагноз ВЗОМТ (и проведено соответствующее лечение), рецидивы заболевания отмечают 21,3% женщин, бесплодие формируется у 19%, а хроническая тазовая боль становится проблемой 42,7% пациенток [17]. Вероятность бесплодия и хронической тазовой боли прямо зависит от характера течения воспалительного процесса: бесплодие отмечается в два раза чаще, а хроническая тазовая боль – в четыре раза чаще у женщин с рецидивирующими ВЗОМТ

[17] в прямой зависимости от числа рецидивов. У женщин, перенесших два эпизода заболевания, частота хронической тазовой боли повышается до 30%, у перенесших три и более эпизодов – до 67% [18]. Особенно предрасположены к неблагоприятным исходам подростки: у пациенток в возрасте младше 20 лет с рецидивирующими ВЗОМТ хроническая тазовая боль через 7 лет после первого эпизода заболевания формировалась в пять раз чаще, чем у взрослых женщин. Кроме того, рецидивы ВЗОМТ у подростков возникают с более короткими промежутками [17].

Считается, что хронические ВЗОМТ развиваются с частотой до 80% после острого эпизода заболевания [19], и, ввиду отсутствия вне обострения связи с инфекционной этиологией, они трудно поддаются лечению антибиотиками [20]. Но в формировании хронического воспаления виновны не только обладающие определенными свойствами и характеристиками микроорганизмы – в патогенезе ВЗОМТ участвует иммунная реактивность, аномалии которой могут привести, с одной стороны, к недостаточному воспалительному ответу с негативным исходом, а с другой стороны, к затяжному течению заболевания с развитием хронического воспаления и его неблагоприятных последствий.

Особенности иммунитета, схема терапии и профилактики ВЗОМТ

В результате снижения иммунной резистентности организма, дающей возможность проявить патогенные свойства маловирулентным возбудителям, с каждым новым рецидивом повышается частота ВЗОМТ, вызываемых оппортунистическими микробами. Это усугубляет ситуацию, приводя к сложностям в интерпретации результатов микробиологического исследования и клинической картины, особенно у пациенток с появившейся в исходе ВЗОМТ тазовой болью. При этом аномальные реакции иммунной системы меняют клинические и лабораторные характеристики заболевания, зачастую уводя врача в сторону от правильного диагноза.

Иммунный ответ организма на внедрение чужеродного объекта включает много составляющих, особое место среди которых занимают фагоцитоз и комплемент.

Ключевой момент функционирования адаптивного иммунитета состоит в презентации антигена преимущественно дендритными клетками – высокоспециализированной клеточной популяцией, имеющей своей основной функцией поглощение, процессинг и представление антигенов в составе главного комплекса гистосовместимости в комбинации с костимулирующими молекулами. Для адекватного иммунного ответа необходимо контактное и дистанционное взаимодействие дендритной клетки и Т-хелпера, которое осуществляется группой молекул на мембране клетки и приводит к активации Т-хелперов 1-го и 2-го типов и, соответственно, клеточного и гуморального звеньев иммунитета [21]. Главными эффекторами воспаления являются фагоциты, а нейтрофилы при остром экссудативно-деструктивном течении принимают помощь гуморальных факторов – комплемента и антител, которые усиливают фагоцитарные реакции. Функциональная недостаточность фагоцитарного звена лежит в основе хронизации воспалительного процесса. Макрофаги служат эффекторами хронического воспаления с преобладанием пролиферативно-склерозирующего компонента, причем инфекционный агент способен персистировать внутри макрофага. Центральную роль в организации экссудативно-деструктивного воспаления, являющегося универсальным механизмом освобождения организма от внеклеточных патогенов, играет нейтрофил, который располагает широким спектром протеаз и может генерировать ряд активных форм кислорода с высокой биологической активностью.

Выраженный воспалительный процесс может сопровождаться уменьшением числа Т-клеток. Различные нарушения иммунного статуса сопровождают персистенцию инфекции [22]. Так, у 75% больных с персистирующим хламидиозом обнаруживались иммунные аномалии, в частности, у 50% пациентов – изменения числа CD4+ и CD8+ Т-клеток в совокупности с нарушением их соотношения. По сравне-

нию с контрольной группой у больных с персистирующей хламидийной инфекцией наблюдалось статистически достоверное снижение относительных и абсолютных показателей CD16+, HLADR+, CD72+ и CD21+ клеток [22]. Это обстоятельство диктует необходимость включения в схемы терапии ВЗОМТ, обусловленных инфекцией, способных к длительному сохранению в тканях, иммуномодуляторов [22].

Разумеется, основой лечения ВЗОМТ является рациональная антибиотикотерапия [23]. Главным принципом лечения острых и субклинических ВЗОМТ признано эмпирическое назначение антибиотиков непосредственно после того, как был поставлен диагноз. Спектр действия выбранных антибиотиков должен включать *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, желательны также чтобы он перекрывал активность *M. hominis*, *U. urealyticum*, грамотрицательных факультативных микроорганизмов, стрептококков и анаэробов [24]. Условие эффективности антибиотиков в отношении *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* сохраняет свою силу даже при наличии отрицательных результатов микробиологического исследования материала из влагалища и цервикального канала, поскольку исключить вероятность присутствия этих микроорганизмов в верхних отделах репродуктивного тракта невозможно [18]. Таким образом, принцип эмпирической терапии поддерживается не только необходимостью незамедлительного начала лечения, но и определенной сложностью идентификации причинного микробного агента, и, зачастую, некорректностью микробиологического исследования [25, 26].

Однако даже с учетом потенциальной возможности присутствия облигатных и условных патогенов в ряде случаев антибиотикотерапия оказывается недостаточно для достижения долговременного эффекта и предотвращения хронизации воспалительного процесса. К таким случаям, в частности, относится хламидийная инфекция, поскольку все эффективные в отношении хламидий антибиотики обладают бактериостатическим действием и способны влиять только на размножающиеся бактерии. При персистенции жизненный цикл хламидий на неопределенное время приостанавливается, поэтому использование антибиотиков в данном периоде не способно привести к гибели микроорганизмов, что определяет поиск дополнительных способов, позволяющих оптимизировать исходы лечения ВЗОМТ.

Современная антибиотикотерапия переживает сегодня не лучшие времена. Новые молекулы не синтезируются, а уже имеющиеся на фармацевтическом рынке лекарственных средства все чаще и чаще вызывают нарекания. На фоне применения антибиотиков нередко наблюдаются побочные реакции, и ряд из них, особенно при вынужденной необходимости повышать суточную дозу лекарственного средства, относятся к жизнеугрожающим. В частности, при применении некоторых макролидов (азитромицин, кларитромицин, эритромицин) и фторхинолонов (спарфлоксацин, глепафлоксацин) наблюдается удлинение интервала QT [27]. В большом когортном исследовании было выявлено, что даже на фоне стандартного 5-дневного курса азитромицина риск острой сердечно-сосудистой смерти пациентов увеличивается в 2,88 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,79–4,63; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, не принимавшими антибиотиков, и в 2,49 раза (95% ДИ 1,38–4,50; $p = 0,002$) по сравнению с пациентами, получавшими амоксициллин [28]. Использование пенициллинов примерно в 5% случаев сопровождается аллергическими реакциями. Аллергические реакции на фоне применения ко-тримоксазола наблюдаются редко, но они потенциально фатальны – например, синдром Стивенса–Джонсона. Фторхинолоны отчетливо повышают риск хондро- и артротоксичности, угрожающих жизни поражений кожи (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), очень опасен гепатотоксический эффект этих антибиотиков: случаи тяжелого поражения печени, вплоть до летальных, описаны на фоне приема trovafloxацина, цiprofloксацина, моксифлоксацина [29–31].

В долгосрочной перспективе избыточное применение антибиотиков способствует возникновению резистентных

штаммов микроорганизмов [32]. Сегодня к списку бактерий, обретающих устойчивость к антибиотикам, причислены *N. gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii* и многие другие. Подсчитано, что распространение цефалоспорино-резистентных гонококков ведет к дополнительным 75 тыс. случаям ВЗОМТ за каждый десятилетний период [33]. Количество цiprofloксацин-резистентных штаммов гонококков в Европе выросло с 2004 по 2007 г. более чем в 1,5 раза и достигло 52% [34]. В России динамика роста устойчивости *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам сходна с таковой в Европе [35], а 13,3% представителей семейства *Enterobacteriaceae* (в том числе почти 10% штаммов *E. coli*) начали продуцировать β -лактамазы [36]. По данным Европейского центра по профилактике и контролю за заболеваниями (ECDC), 71% госпитальных штаммов *E. coli* резистентны к фторхинолонам, 66,4% – к цефалоспорионам [37]. Необходимость сокращения приема антибиотиков ради сохранения самой возможности использовать их в угрожающих жизни и здоровью ситуациях актуализирует задачу поиска средств, улучшающих исходы лечения инфекционных заболеваний.

Еще один недостаток антибиотикотерапии заключается в неизбежном вмешательстве в естественные реакции организма на вторжение чужеродного агента. На фоне антибиотикотерапии происходит угнетение активности нейтрофилов, что ослабляет фагоцитарные реакции и воспалительный ответ [38] и может стать основой формирования хронического воспаления и последующего возникновения рецидивов ВЗОМТ.

Профилактика ВЗОМТ заключается в предотвращении как первого эпизода заболевания, так и его рецидивов. Женщины, перенесшие хотя бы один эпизод ВЗОМТ, нуждаются в предохранении от ИППП, поскольку повторное инфицирование, особенно такими возбудителями, как *C. trachomatis*, сопряжено с репродуктивными нарушениями, в том числе бесплодием [39]. Но надо понимать, что ВЗОМТ не эквивалентны ИППП – инфицирование может вовсе не сопровождаться клиническими симптомами, тем не менее, обуславливая риск хронического воспаления и всех его репродуктивных осложнений. Следовательно, профилактика первого и последующих эпизодов ВЗОМТ требует ранней диагностики и своевременного адекватного лечения ИППП. Ранняя диагностика предполагает проведение скрининга на хламидийную инфекцию и гонорею (в странах, имеющих соответствующие тест-системы, в скрининг включена генитальная микоплазма) у всех сексуально активных женщин младше 25 лет, а также у сексуально активных женщин старше 25 лет в следующих ситуациях: появление нового полового партнера, наличие более чем одного полового партнера, новые связи у полового партнера, обнаружение ИППП у полового партнера [40]. Результаты рандомизированных контролируемых испытаний, проведенных среди женщин с диагностированной хламидийной инфекцией, предполагают, что скрининг может привести к редукции частоты ВЗОМТ [41].

Адекватное лечение по-прежнему состоит в назначении антибиотикотерапии. Однако особенности течения ИППП, и особенно хламидийной инфекции, вынуждают искать дополнительные резервы, способные поддержать иммунный ответ макроорганизма [22].

Все вышеперечисленные обстоятельства обосновывают введение в лечебные схемы ВЗОМТ и ИППП препаратов, воздействующих на адаптационные резервы и иммунную защиту, – иммуномодуляторов. Значение фагоцитарного звена в реализации иммунного ответа, так же как и роль фагоцитарной недостаточности в развитии хронического воспаления, определяет целесообразность включения в комплексную терапию тех иммуномодуляторов, основной точкой приложения которых являются фагоциты.

К подобным лекарственным препаратам относится азоксимера бромид (Полиоксидоний®) – высокомолекулярный, химически чистый иммуномодулятор, полученный с помощью направленного химического синтеза и представляющий из себя N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кДа.

Механизм действия

Основой механизма действия Полиоксидония является прямая активация фагоцитов и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования [42]. Действие на фагоциты связано, прежде всего, с активацией кислороднезависимых механизмов киллинга, что способствует быстрому снижению числа бактерий в воспалительном очаге и их элиминации из организма. Применение Полиоксидония корректирует только исходно измененные параметры иммунитета и не влияет на показатели, находящиеся в пределах нормальных значений, не нарушает естественные механизмы торможения иммунных реакций, не истощает резервные возможности кроветворной и иммунной систем. При использовании Полиоксидония восстанавливаются иммунные реакции, измененные в результате вторичных иммунодефицитных состояний, вызванных инфекциями, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применением цитостатиков, стероидных гормонов, радиационной терапии. Включение в схему лечения данного иммуномодулятора приводит к норме показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD25+ и CD95-клеток, содержание иммуноглобулина А, иммуноглобулина С, интерлейкина (ИЛ) 4, увеличивает стимулированный показатель фагоцитарного резерва биоцидности и повышает индекс активации нейтрофилов [38]. В результате повышается эффективность этиотропной терапии, поскольку одновременно с бактерицидным или бактериостатическим эффектом антибиотика включаются внутренние резервы иммунитета, связанные с повышением киллерной способности фагоцитов и элиминацией возбудителя из организма. Итогом комплексной терапии становятся сокращение в два раза сроков лечения и госпитализации, значительное снижение дозы используемых антибиотиков, уменьшение их побочных эффектов, уменьшение частоты отдаленных рецидивов заболеваний.

Дополнительными полезными свойствами Полиоксидония являются его детоксикационная и антиоксидантная активность. Выраженную детоксикационную активность определяет высокомолекулярная природа препарата. Длинная полимерная цепь Полиоксидония содержит большое количество слабозаряженных групп (N-оксидные группы), которые обеспечивают его высокую адсорбционную способность: молекулы Полиоксидония могут образовывать комплексы с множеством малых молекул токсинов. Мембранопротекторный и антиоксидантный эффекты также тесно связаны с особенностями химической структуры препарата, и они позволяют существенно снизить чувствительность клеток к повреждающему влиянию лекарственных средств, в особенности антибиоти-

ков, цитостатиков, противовирусных и гормональных препаратов. В условиях воспаления это особенно важно, потому что закономерная избыточная продукция фагоцитарными клетками свободных радикалов (супероксид-анион-радикал, перикисные и гидроперикисные радикалы) легко выходит из-под контроля антиоксидантной системы и становится причиной окислительного стресса. Антиоксидантная способность азоксимера бромида подтверждается нормализацией на фоне его приема уровней продуктов перикисного окисления липидов. Клинически применение Полиоксидония быстро уменьшает интоксикацию, способствует снижению высокого уровня общего и связанного билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, повышает уровень гемоглобина, общего

белка и альбумина, что происходит вероятнее всего, благодаря и детоксицирующему, и антиоксидантному действию препарата [44].

Для назначения Полиоксидония нет необходимости исследовать иммунный статус, решение о применении препарата принимается на основании клинической картины острого/субклинического ВЗОМТ или, в отсутствие выраженной клинической симптоматики, обнаружения инфекции, требующей проведения антибиотикотерапии (например, хламидийной инфекции). Более того, Полиоксидоний допустимо применять и как монотерапию при хроническом воспалительном процессе любого происхождения. Но если выбор лекарственных средств, способных в большей или меньшей мере повлиять на хроническое воспаление, достаточно велик, то

при острых инфекционных заболеваниях их круг резко сужается до единичных представителей. Принципиальное отличие Полиоксидония от большинства иммуномодуляторов состоит в том, что его можно применять для лечения не только хронических, но и острых инфекционных болезней вирусной, бактериальной и грибковой этиологии.

Включение иммуномодулятора Полиоксидония в схему комплексной терапии имеет также экономическое оправдание, поскольку позволяет сократить применение антибиотиков, противовоспалительных средств и число дней нетрудоспособности.

Препарат предназначен для внутривенного (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 3 и 6 мг), ректального (свечи 6 и 12 мг) или интравагинального (суппозитории 6 и 12 мг), орального или сублингвального применения (таблетки 12 мг) один раз в сутки. В гинекологической практике применяются все лекарственные формы препарата, за исключением таблеток. Способ и режим дозирования определяется врачом в зависимости от диагноза, остроты и тяжести процесса. Полиоксидоний можно применять ежедневно, через день или два раза в неделю.

При остром течении заболевания прием Полиоксидония целесообразно начинать одновременно с антибиотиками. У женщин с хроническим ВЗОМТ в отсутствие симптомов обострения или при первичном выявлении облигатных патогенов (*C. trachomatis*, *M. genitalium*) начинать лечение желательно с курса иммунотерапии [22]. В подобных ситуациях предлагается схема внутримышечного введения 6 мг: первые две инъекции ежедневно, затем три инъекции через день, остальные два раза в неделю – 10 инъекций на курс. После четвертой инъекции начинают курс антибактериальной терапии.

Выбор между внутримышечным или ректальным введением препарата может быть сделан в зависимости от того, стационарное или амбулаторное лечение получает пациентка. В настоящее время большинство случаев ВЗОМТ принято вести амбулаторно [43], в США, например, стационарное лечение получают только 11% больных ВЗОМТ [18]. Госпитализация признается необходимой согласно следующим критериям:

- 1) невозможность исключить острую хирургическую ситуацию;
- 2) тубоовариальный абсцесс;
- 3) беременность;
- 4) тяжелое течение болезни (выраженные общие симптомы – тошнота, рвота, высокая лихорадка);
- 5) невозможность соблюдения амбулаторного режима;
- 6) недостаточный эффект применения оральных антибиотиков с сохранением или ухудшением симптомов (оценка эффективности терапии проводится через 72 ч после ее начала).

Госпитализация может быть рекомендована больным ВИЧ-инфекцией и подросткам, для которых характерна низкая приверженность терапии [43]. Разумеется, больным, получающим лечение в условиях стационара, внутримышечное введение Полиоксидония предпочтительно. В амбулаторных условиях для пациенток более приемлемым способом обычно являются ректальные свечи.

Лекарственная форма свечи/суппозитории может быть применена как ректально, так и вагинально. Интравагинальное применение Полиоксидония позволяет восстанавливать защитные функции слизистых (повышается уровень секреторного иммуноглобулина А, лизосомальная активность нейтрофилов, фагоцитарная активность макрофагов слизистой) и рекомендуется при обострении ВЗОМТ на фоне бактериального вагиноза одновременно с антибиотикотерапией по следующей схеме: суппозитории 12 мг ежедневно в течение 3 дней, далее через день – 10 суппозитория на курс.

Представляется целесообразным использование вагинальных суппозитория и у тех пациенток с обострением ВЗОМТ, которые являются носителями папилломавирусной инфекции высокого онкологического риска.

Накопленный опыт применения азоксимола бромиды позволяет широко использовать его во многих областях медицины для комплексной терапии инфекционно-воспа-

лительных заболеваний одновременно с антибиотиками. Такое сочетание оптимизирует антибиотикотерапию, сокращает продолжительность лечения, предохраняет от возможных побочных эффектов антибиотиков, улучшает переносимость лечения. В целом, применение иммуномодуляторов способствует нормализации воспалительной реакции, следовательно, осуществляет столь необходимую профилактику формирования хронических ВЗОМТ и их негативных исходов.

Литература/References

1. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (1): 37–43.
2. CDC. PID Fact Sheet. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2007.
3. CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2013. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2014.
4. Herzog SA, Heijne JC, Althaus CL, Low N. Describing the progression from *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* to pelvic inflammatory disease: systematic review of mathematical modeling studies. *SexTransDis* 2012; 39 (8): 628–37.
5. Шуришалина АВ. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. *Гинекология*. 2011; 13 (5): 23–6. / Shursbalina AV. *Vospalitel'nye zabolevaniia organov malogo taza: sovremennaia taktika terapii*. *Ginekologiya*. 2011; 13 (5): 23–6. [in Russian]
6. Goyal M, Hersb A, Luan X et al. National trends in pelvic inflammatory disease among adolescents in the emergency department. *J Adolesc Health* 2013; 53 (2): 249–52.
7. Gray-swain MR, Peipert JF. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18 (5): 503–10.
8. *Инфекции в акушерстве и гинекологии*. Под ред. О.В. Макарова, В.А.Алешкина, Т.Н.Савченко. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 138–40. / *Infektsii v akusherstve i ginekologii*. Pod red. O.V.Makarova, V.A.Aleshkina, T.N.Savchenko. M.: MEDpress-inform, 2007; 138–40. [in Russian]
9. Haggerty CL, Taylor BD. *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; 2011: 959816.
10. Peters BM, Jabra–Rizk MA, O'May GA. Polymicrobial interactions: impact on Pathogenesis and Human Disease. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25 (1): 193–213.
11. Hillier SL, Rabe LK, Meyn LA et al. Molecular analysis of STI pathogens and their environments endometrial *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* are associated with histologic endometritis among women with clinically diagnosed Pelvic Inflammatory Disease (PID). *Sex Trans Infect* 2013; 89: A36.
12. Hoiby N, Bjarnsholt T, Givskov M. Antibiotic resistance of bacterial biofilm. *Antimicrobial Agents* 2010; 35 (4): 322–32.
13. CDC. Pelvic Inflammatory Disease (PID). Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2015.
14. Ghosh A, Gandbam S, Stienen–Durand A, Ibrahim Z. Evaluation of *Chlamydia trachomatis* antibody test (CAT) as a first line investigation for infertility. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 119S3: S357.
15. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 419.
16. CDC. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2015.
17. Trent M, Bass D, Ness RB, Haggerty C. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study. *Sex Transm Dis* 2011; 38 (9): 879–81.
18. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR-12): 1–110.
19. Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов. *Гинекология*. 2011; 13 (3): 54–60. / Zolotov I.S., Ostromenskii V.V. *Terapiia vospalitel'nykh zabolevanii zhen'skikh polovykh organov: vozmozhnosti immunomodulatorov*. *Ginekologiya*. 2011; 13 (3): 54–60. [in Russian]
20. Спиридонова Н.В., Махлина Е.А. и др. Дифференцированный подход к терапии пациенток с бактериальным вагинозом. *Вопр. гинекологии, акушерства, и перинатологии*. 2010; 2 (9): 32–5. / Spiridonova N.V., Makhlina E.A. i dr. *Differentsirovannyi podkhod k terapii*

- rapii patsientok s bakterial'nyim vaginozom. *Vopr. ginekologii, akusherstva, i perinatologii*. 2010; 2 (9): 32–5. [in Russian]
21. Иммунология и аллергология: учеб. пособ. для студентов мед. вузов под ред. АА. Воробьева, АС. Быкова, АВ. Караулова. М.: Практическая медицина, 2006. / *Immunologiya i allergologiya: ucheb. posob. dlia studentov med. vuzov pod red. AA. Vorob'eva, AS. Bykova, AV. Karaulova. M.: Prakticheskaia meditsina*, 2006. [in Russian]
 22. Гомберг МА, Позднякова ОЛ, Соловьев АМ. Урогенитальная хламидийная инфекция: лечить или не лечить? *Consilium Medicum*. 2006; 8 (4): 21–2. / *Gomberg MA, Pozdniakova OL, Solov'ev AM. Urogenital'naiia khlamidiinaiia infektsiia: lechit' ili ne lechit'? Consilium Medicum*. 2006; 8 (4): 21–2. [in Russian]
 23. CDC. *Pelvic Inflammatory Disease (PID) Treatment and Care*. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2015.
 24. *Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections (with current updates and errata)*, 2010. <http://www.pbac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/guide-lignesdir-eng.php>
 25. Татильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. *Гинекология*. 2014; 1: 104–9. / *Tatilskaia NI, Karpeev SA, Kuznetsova IV. Khronicheskii endometrit – subklinicheskoe vospalitel'noe zabolevanie organov malogo taza. Ginekologiya*. 2014; 1: 104–9. [in Russian]
 26. Aftabian R, Fazeli A. Toll-like receptors in female reproductive tract and their menstrual cycle dependent expression. *J Reprod Immunol* 2008; 77: 7–13.
 27. Guo D, Cai Y, Chai D et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65 (9): 631–40.
 28. Ray WA, Murray KT, Hall K et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366 (20): 1881–90.
 29. Paterson JM, Mamdani MM, Mann M et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic liver injury: a population-based study. *CMAJ* 2012; 184 (14): 1565–170.
 30. Important information regarding serious adverse reactions and safety measures. *Direct Healthcare Professional Communication regarding moxifloxacin (AveloxR) and serious hepatic and bullous skin reactions February 2008* <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/web-siteresources/con014103>
 31. Updated Labeling for Antibiotic Avelox (Moxifloxacin) Regarding Rare Risk of Severe Liver Injury Information Update: http://www.hc-sc.gc.ca/abc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_42-eng.php
 32. Chan M. *Antimicrobial resistance in the European Union and the world*. URL: http://www.wbo.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en.
 33. CDC. *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2013. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2014.
 34. EUSTI, Euro-GASP 2006&2007 summary report of N. gonorrhoeae antimicrobial susceptibility surveillance results 2007.
 35. ФГУ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава. *Инф. бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам*. Москва, 2006. / *FGU Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii kozhno-venerologicheskii institut Roszdrava. Inf. biulleten' po sostoiianiiu rezistentnosti gonokokka k antibakterial'nyim preparatam. Moskva*, 2006. [in Russian]
 36. *Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии. Пост-релиз и материалы науч. прогр. III Конференции с международным участием*. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. / *Infektsii i infektsionnyi kontrol' v akusherstve i ginekologii. Post-reliz i materialy nauch. progr. III Konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. M.: Redaktsiia zhurnala Status Praesens*, 2014. [in Russian]
 37. *The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. Scientific report of EFSA and ECDC. EFSA J* 2014; 12 (3): 3590.
 38. Стрельцова О.С., Крушин В.Н., Расторгуев Г.Г. Роль иммуномодулирующей терапии в лечении и профилактике обострений хронического цистита. *Урология*. 2013; 3: 24–8. / *Strel'tsova OS, Krupin VN, Rastorguev G.G. Rol' immunomoduliruiushchei terapii v lechenii i profilaktike obostrenii khronicheskogo tsistita. Urologiya*. 2013; 3: 24–8. [in Russian]
 39. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* 2010; 201 (suppl 2): 134–55.
 40. LeFevre ML; US Preventive Services Task Force. Screening for chlamydia and gonorrhea: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161 (12): 902–10.
 41. Oakesbott P, Kerry S, Agbaizu A et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *BMJ* 2010; 340: 1642.
 42. Сафронова М.М., Гренкова Ю.М. Нарушение влажностного биоценоза: современные методы коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009; 6: 102–6. / *Safronova MM, Grenkova Yu.M. Narushenie vlagalishchnogo biotsenoz: sovremennye metody korrektsii. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2009; 6: 102–6. [in Russian]
 43. Smith KJ, Ness RB, Roberts MS. Hospitalization for pelvic inflammatory disease: a cost-effectiveness analysis. *Sex Transm Dis* 2007; 34 (2): 108–12, *Canadian guide*, 2010.
 44. Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (3): 103–7. / *Ivardava MI. Mesto immunomodulatorov v lechenii ostroi respiratornoi infektsii u chasto boleiuschikh detei. Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2011; 10 (3): 103–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Ирина Всесловодна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. НИО женского здоровья научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Рашидов Тимур Наильевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова