

Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза

Н.И.Татильская¹, С.А.Карпеев², И.В.Кузнецова³

¹ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России;

²ФГБУ Консультативно-диагностический центр с поликлиникой Управления делами Президента РФ,

Санкт-Петербург; ³ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Экономические затраты на лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий являются бременем даже для высокоразвитых западных стран. Среди пациенток с диагнозом «бесплодие», длительно и неудачно леченных всеми доступными методами, включая вспомогательные репродуктивные технологии, хронический эндометрит диагностируется в 60% случаев. Обзор научных исследований, посвященных хроническому эндометриту, позволяет сделать вывод, что контаминированный микроорганизмами эндометрий при наличии подтвержденного субклинического воспаления является причиной, приводящей к снижению фертильности. Выявление того или иного микробного агента при эндометрите в рутинной амбулаторной практике не считается обязательным, так как мировой опыт, включающий научные исследования с высоким уровнем доказательности, подтверждает целесообразность эмпирической терапии, основанной на минимальных клинических критериях, ведь в противном случае последствия для репродуктивной системы могут быть непоправимы. Превентивная антибактериальная терапия в прекоцепции у пациенток с бесплодием, привычным невынашиванием беременности является эффективным способом профилактики репродуктивных потерь. Джозамицин – препарат выбора при данных состояниях за счет широкого спектра действия, высокой эффективности в отношении внутриклеточных агентов и анаэробной микрофлоры, благоприятного профиля безопасности, а также дополнительного системного противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов.

Ключевые слова: эндометрит, хронический эндометрит, воспалительные заболевания органов малого таза, джозамицин.

Subclinical inflammatory diseases of the pelvic organs: chronic endometritis

N.I.Tatil'skaya, S.A.Karpeev, I.V.Kuznetsova

Summary

The economic costs of treating infertility using assisted reproductive technologies are a burden even for advanced Western countries. In infertility patients with long and unsuccessfully treatment history, where all available methods, including assisted reproductive technology are present, chronic endometritis is diagnosed in 60% of cases. Overview of research on chronic endometritis, suggests that endometrium contaminated by microorganisms with confirmed subclinical inflammation is the cause of the reduction in fertility. Identification of a microbial agent in endometritis in routine outpatient practice is not mandatory, as the international experience, including research with a high level of evidence proves the expediency of empirical therapy, based on the minimum clinical criteria, because, otherwise, the consequences for the reproductive system may be irreparable. Preventive antibiotic therapy in patients with pre-conception infertility and recurrent miscarriage is an effective way of preventing reproductive losses. Josamycin is the drug of choice for these conditions due to broad-spectrum, high efficacy against intracellular agents and anaerobic microbiota, favorable safety profile, as well as additional systemic anti-inflammatory and immunomodulatory effects.

Key words: endometritis, chronic endometritis, inflammatory diseases of the pelvic organs, josamycin.

Сведения об авторах

Татильская Наталья Игоревна – д-р.мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии, проф. каф. онкологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ
Карпеев Станислав Анатольевич – зав. гинекологическим отд-нием ФГБУ Консультативно-диагностический центр с поликлиникой
Управления делами Президента РФ
Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р.мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
E-mail: ms_smitb@list.ru

Хронический эндометрит впервые выделен как нозологическая форма в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра в 1975 г. и, безусловно, фигурирует как отдельная нозологическая форма в Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Новое десятилетие меняет существующую парадигму, постулатом которой является идея о том, что полость матки – стерильный компартмент верхних отделов генитального тракта. С недавнего времени эта точка зрения больше не имеет права на существование. Однако сегодня мировое научное сообщество ставит перед собой цель определиться с выбором таксономических групп микроорганизмов, нарушающих гомеостаз того или иного органа, в том числе и репродуктивного, что клинически представляет болезнь.

Человеческий организм является неотъемлемой частью экосистемы, причем нормальная микрофлора, заселяющая все экологические ниши человека, имеет огромное значение для поддержания и регулирования оптимального уровня метаболических процессов. Двадцать две тысячи генов – ничто по сравнению с восемью миллионами уни-

кальных кодирующих генов обитающих в нас микроорганизмов. В настоящее время в целях расшифровки микробиома человека создана рабочая группа, объединяющая специалистов более 60 стран (International human genom consortium). «Возможно, мы обнаружим, что ответы на вопросы, касающиеся большинства самых обычных и распространенных состояний здоровья и болезней, можно найти не путем изучения генома человека, а путем небольших изменений в диете и ее компонентах, эффективном применении профилактической или превентивной терапии антибиотиками, а также более внимательном назначении стероидов и антибиотиков», – слова Кьерсти М. Агаарда (Kjersti M. Aagaard) – одного из участников данной рабочей группы, доктора медицины и философии отделения акушерства и гинекологии Медицинского колледжа Бэйлора (Хьюстон, Техас, США) [4]. Именно эту цитату хотелось бы поставить во главу угла обсуждаемой проблемы.

На Международном конгрессе в Барселоне в 2007 г. было решено ставить диагноз и лечить хронический эндометрит у всех женщин, перенесших хотя бы одну неразвивающуюся беременность. Среди пациенток с диагнозом «бес-

плодие», длительно и неудачно леченных всеми доступными методами, включая вспомогательные репродуктивные технологии, хронический эндометрит диагностируется в 60% случаев [3]. В новой классификации причин патологических маточных кровотечений FIGO PALM-COEN патология эндометрия инфекционного генеза является одной из причин аномального маточного кровотечения [26]. В строме полипа эндометрия определяются клетки – маркеры воспаления. У 90% пациенток с диагностированными микрополипами эндометрия хронический эндометрит подтверждается гистологически [12]. В 2012 г. в журнале «Акушерство и гинекология», выходящем в Соединенных Штатах Америки, была опубликована статья под названием «Субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза и бесплодие», в которой представляются результаты исследования, выполненного при поддержке Национального института здоровья США. Это исследование было экономически обосновано тем фактом, что в США страдают бесплодием 7 млн женщин репродуктивного возраста, а затраты на лечение составляют 12 тыс. дол. на один цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Исследователи сделали вывод о том, что контаминированный эндометрий при наличии подтвержденного субклинического воспаления является причиной, приводящей к снижению фертильности [33].

Крайне интересным представляется исследование PEACH, выполненное в США. В нем приняли участие 13 центров и 808 пациенток, у которых перед началом лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, согласно протоколу CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Центр по контролю и профилактике заболеваний), была выполнена биопсия эндометрия, и материал был подвергнут криоконсервации. Пациентки находились под наблюдением в течение 3 лет. Если они демонстрировали бесплодие, внематочную беременность, синдром тазовой боли, образцы эндометрия размораживались и исследовались методом полимеразной цепной реакции на наличие инфекционных агентов. При этом в 14% случаев была идентифицирована *Mycoplasma genitalium*. По итогам исследования С. Haggerty и соавт. был сделан вывод о том, что наличие данного возбудителя в эндометрии повышает риск развития эндометрита в 13 раз [18].

В 2013 г. на XX Всемирном конгрессе ISSSTD (14-м IUSTT) американские коллеги доложили новые результаты анализа микробных изолятов, полученных из тканей эндометрия при подтвержденном хроническом эндометрите и при неизменном эндометрии [19].

Итак, сегодня трудно отрицать тот факт, что именно микробные агенты выступают триггером, запускающим механизмы иммунного, гормонального, гемостазиологического дисбаланса, который нарушает нормальное функционирование ткани эндометрия. Одним из ключевых моментов, проливающих свет на то, почему присутствие инфекционного агента в полости матки далеко не у всех пациентов приводит к развитию воспалительной реакции, является признание двух разных событий: контаминация полости матки микроорганизмами и их инвазия в строму эндометрия [17].

Клинико-диагностические особенности

Верификация диагноза «хронический эндометрит» проста и не представляет трудностей для врача-клинициста. «Золотым стандартом» диагностики, рекомендованным CDC, является морфологическое исследование эндометрия, которое выполняется путем аспирационной биопсии вакуумной юркеткой Pipel в амбулаторных условиях. Вопрос об обязательном выявлении того или иного микробного агента в рутинной амбулаторной практике не имеет положительного ответа, так как мировой опыт, включающий научные исследования с высоким уровнем доказательности, демонстрирует необходимость эмпирической терапии, основанной на минимальных клинических критериях, ведь в противном случае последствия для репродуктивной системы могут быть непоправимы. Клиницисту важно понимать, что только с помощью программы вспо-

могательных репродуктивных технологий невозможно вылечить женское бесплодие.

Значимость инфекции

Боле того, исследования прошлых лет, выполненные в том числе и европейскими учеными, доказывают неоспоримое присутствие микробных агентов, контаминирующих полость матки у пациенток с диагнозом «бесплодие». Так, в пилотном исследовании итальянских авторов из 2190 пациенток были отобраны 438 женщин с гистероскопическими признаками хронического эндометрита, у 188 (42,9%) из которых имели место дисфункциональные маточные кровотечения, 163 (37,2%) – бесплодие, 42 (9,6%) – эхографические признаки полипа эндометрия, 27 (6,2%) – субмукозная миома, 18 (4,1%) – подозрение на аномалии мочеполовой системы. Процент инфекционных агентов, выявленных во влагалище и в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом, составил 58,0 и 73,1% соответственно по сравнению с 5,0 и 41,0% в группе сравнения (n=100; отношение шансов для эндометрия составило 51,5 при 95% доверительном интервале – ДИ от 19,6 до 95,9; $p < 0,000001$). В эндометрии у пациенток основной группы были выявлены *Streptococcus* spp. (122 случая), *Enterococcus faecalis* (62 случая), *Escherichia coli* (50 случаев), *Ureaplasma* spp. (44 случая), *Staphylococcus* spp. (20 случаев), причем максимальная дискордантность наблюдалась в отношении стафилококковой, энтерококковой и хламидийной инфекций [10]. E. Cicinelli и соавт. при обследовании пациенток с гистероскопическими признаками хронического эндометрита выявили явную дискордантность в микробиологическом отделяемом из разных отделов генитального тракта (влагалище, цервикальный канал, эндометрий). Диагноз хронического эндометрита в основной группе (n=181), куда были отобраны пациентки с гистероскопическими признаками данного заболевания, был подтвержден гистологически в 92,8%, патогенные и/или условно-патогенные микроорганизмы выявлялись в 74,6%, тогда как в контрольной группе (n=100) гистологическое подтверждение хронического эндометрита составило 6%, эндометриальные культуры были позитивны в 5% (отношение шансов составило 55,8 при 95% ДИ от 20,2 до 166,4; $p < 0,000001$). Однако конкордантность между отделяемым из канала шейки матки и эндометрием у пациенток основной группы для условно-патогенной микрофлоры составила 48,3%, хламидийной – 100% и *U. urealyticum* – 58,3%, конкордантность между отделяемым из влагалища и эндометрием для условно-патогенной микрофлоры составила 50,2%, хламидийной – 16,7% и *U. urealyticum* – 48,8%. Причем выявление аэробных микроорганизмов (*E. coli*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *E. faecalis*) в слизистой эндометрия было значительно выше, чем в цервикальном канале и влагалище [11]. В более позднем и более емком (n=404) проспективном исследовании тех же авторов при выполнении диагностической гистероскопии у пациенток без клинических проявлений проводилось изолированное бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и эндометрия. Общая конкордантность между отделяемым из канала шейки матки и эндометрием составила всего лишь 33% в пользу эндометрия. Причем наиболее часто (в 69% всех позитивных случаев) в эндометрии выявлялась условно-патогенная микробиота, в частности, стрептококки были выявлены в 27%, кишечная флора (*E. faecalis*, *E. coli*) – 31% случаев, *U. urealyticum* – 10%, *Mycoplasma* spp. – 0,2% [9]. В недавнем исследовании продемонстрирована колонизация микроорганизмами с образованием биопленок не только эндометрия, но и эпителия маточных труб [30].

Следует отметить, что выявление инфекционных агентов в эндометрии во всех исследованиях производилось высокотиражируемыми в клинико-лабораторной практике методами: микроскопическими, бактериологическими и молекулярно-генетическими. Однако использование бурно развивающихся расширенных молекулярно-генетических методов и хроматографической масс-спектрометрии как эффективных высокоинформативных методов анализа и установления качественного и количественного строения

индивидуальных органических соединений расширяет наши представления о природе патогена и увеличивает точность диагностики. Микробиологи всего мира накапливают изоляты нуклеиновых кислот, не принадлежащие к известным в настоящее время таксономическим единицам, получившим название патогенов, ассоциированных с заболеваниями человека или изолятов, ассоциированных с инфекциями человека [28].

В проспективном исследовании, продолжающемся с 2001 по 2007 г. и направленном на изучение эндометрия у пациенток с повторными неудачными попытками ЭКО при условии наличия эмбрионов хорошего качества, была выполнена биопсия эндометрия до и после лечения антимикробными препаратами. Всем пациенткам, подвергавшимся биопсии эндометрия, было выполнено карiotипирование, определение уровня антифосфолипидных антител, гистероскопия, ультрасонография органов малого таза – при выявлении патологии пациентки в исследование не включались. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов эндометрия на маркер плазматических клеток (CD138) у 33,3% пациенток был диагностирован хронический эндометрит. Пациентки с верифицированным хроническим эндометритом получали терапию 1 или 2-й линии в зависимости от результатов повторной биопсии, благодаря чему процент наступления клинической беременности в следующем протоколе вспомогательных репродуктивных технологий составил 20% [21].

Используемые в широкой клинико-лабораторной практике маркеры хронического эндометрита (CD16, CD20, CD56, CD138), бесспорно, имеют диагностическое и прогностическое значение, и именно их выявление является исторически обусловленным следствием достаточно высокой специфичности и высокой степени обособанности использования в диагностике данной патологии, однако в сущности по причине непрекращающегося иммунопатологического процесса MALT-системы генитального тракта (MALT – mucosa-associated lymphoid tissue) при хроническом эндометрите фенотип эндометрия качественно меняется. Так, при сравнении профиля экспрессии 25 генов эндометрия, принимающих участие в воспалении, пролиферации, клеточной дифференцировке и апоптозе во время «окна имплантации», определяемых методом RT-PCR, при хроническом эндометрите отмечалась, с одной стороны, выраженная сверхэкспрессия IGFBP1 (Insulin-like growth factor-binding protein 1; $p=0,011$), BCL2 ($p=0,006$) и BAX ($p=0,011$), с другой стороны, выраженная даун-регуляция интерлейкина (ИЛ)-11 ($p=0,001$), CCL4 ($p=0,016$), IGF1 ($p=0,001$) и CASP8 ($p=0,015$), что объясняет высокую частоту гиперпластических процессов и нарушение динамики имплантации, связанное с изменением рецептивных свойств эндометрия, у пациенток с хроническим эндометритом [15]. Учитывая дисбаланс цитокинового профиля с преобладанием провоспалительных цитокинов, делаются попытки валидизировать в качестве скрининговых неинвазивных методов диагностики хронического эндометрита определение уровня ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α в менструальной крови [32].

В качестве примера, подтверждающего факт влияния микробного агента на экспрессию генов, в частности, транскрибирующихся в эндометрии во время окна имплантации, можно привести персистенцию *E. coli* в эндометрии: данный микроорганизм является мощным триггером нарушения специфического профиля транскрипционной активности генов. В то же время известно, что количественный и качественный профиль вовлеченных в воспалительный ответ генов строго детерминирован. В эксперименте на селекционно выведенных кобылах, отличающихся разной чувствительностью к изучаемому микроорганизму, при инокуляции в эндометрий культуры *E. coli* количественный профиль экспрессии провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1RA) цитокинов в разных группах животных значительно отличался: разница в уровнях мРНК исследуемых генов достигала 2–20-кратных значений [8].

Как следствие, в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом напрямую или посредством метаболитов возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки, что, очевидно, связано именно с изменением профиля генов [13].

В экспериментальной работе на культуре клеток стромы эндометрия было продемонстрировано, что при нокауте гена синдекана-1 (CD138) значительно изменяется цитокиновый профиль клеток, из чего авторы сделали вывод, что синдекан является кофактором для многих цитокинов и хемокинов, принимающих участие в хемокин-опосредованном ангиогенезе и имплантации эмбриона [7]. Шеддинг эктодомена синдекана-1 способен изменять степень воспалительного ответа путем минимизации количества эффекторных молекул, которые обеспечивают и регулируют полноценный воспалительный ответ за счет их связывания с гепарансульфатом. При гиперэкспрессии синдекана-1 нарушается процесс связывания антигенов с Толл-подобными рецепторами дендритных клеток, а также происходит изменение взаимодействия между интегринами лейкоцитов и эндотелиальными молекулами адгезии ICAM-1 и VCAM-1, что нарушает полноценность иммунного ответа и приводит к персистенции функционально аномальных лейкоцитов. На мышинной модели аллергического заболевания эктодомены синдекана-1 ингибируют именно Th2-иммунный ответ, в результате чего нарушается иммунологическая толерантность организма к собственным структурам. С другой стороны, у мышей, нокаутированных по гену синдекана-1, происходит дисбаланс специфического T-клеточного иммунного ответа на патоген еще и за счет выраженного смещения в сторону Th2-ответа. Таким образом, при хроническом эндометрите вследствие, в частности, сверхэкспрессии синдекана-1 развивается дисбаланс T-клеточного иммунитета с преобладанием Th1-клона, что нарушает иммунологическую толерантность к трофобласту эмбриона [31]. Синдекан-1 как представитель семейства гепарансульфатпротеогликанов играет одну из решающих ролей в распространении от клетки к клетке вируса простого герпеса 1-го типа: при сверхэкспрессии данного гликопротеина происходит качественное изменение свойств клеточной стенки и эндодцитоззависимое (за счет слияния вирусных гликопротеинов с белками клеточной стенки хозяина и последующего слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной) распространение вирусной инфекции, что является одним из основных механизмов поддержания пожизненной латентной, персистирующей вирусной инфекции [23]. Одно из основных мест в новых стратегиях противогерпетической вирус-супрессивной терапии занимают именно протеогликановые рецепторы как мишени, воздействие на которые позволит предотвратить «линейное» распространение вируса в тропных тканях [6]. Таким образом, персистирующие микробные агенты в эндометрии изменяют уровень экспрессии иммуномодуляторных молекул, ответственных за функциональную полноценность иммунной системы, а гиперэкспрессия синдекана-1 (CD138) способствует изменению рецептивных свойств эндометрия, цитокинового профиля эндометрия, активации патологического ангиогенеза, супрессии эффекторного звена местного иммунитета и является благоприятным фактором для распространения и персистенции вирусной инфекции.

В крупном исследовании японских ученых ($n=597$) у пациенток с повторными неудачными попытками ЭКО после лечения антибактериальными препаратами происходила нормализация экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9-го типов, отвечающих за инвазию трофобласта, что в последующем значительно повышало частоту наступления беременности в протоколах ЭКО (42% против 26% в группе сравнения) и снижало риск возникновения кровотечений в ранние сроки беременности (28,5% против 36,5% в группе сравнения) [34].

В работе J.Espinoza, O.Erez и R.Romero, поддержанной грантом правительства США, авторы ставят принципиаль-

Вильпрафен®

джозамицин, 500 мг

ный вопрос о необходимости назначения антибактериальной терапии в прекоцепции у пациенток с преждевременными родами в анамнезе на основании трудностей в проведении микробиологических исследований эндометрия традиционными методами и ограниченности существующих микробиологических методов, а также потенциальных возможностей молекулярной микробиологии в изучении микробиома эндометрия с целью снижения репродуктивных потерь. Во время беременности происходят изменения вирулентности инфекционного агента (например, способность бактерии к высвобождению из биопленок), что может привести к реактивации инфекции и индукции преждевременных родов [17].

Эмпирическая антимикробная терапия

Итак, возвращаясь к вопросу о лечении пациенток с установленным диагнозом хронического эндометрита, следует уточнить, что подразумевает термин «эмпирически обоснованная противомикробная терапия».

Эмпирическая противомикробная терапия предполагает:

- эпидемиологические данные о возбудителе/возбудителях;
- данные о чувствительности возбудителя/возбудителей к назначаемому курсу противомикробной терапии;
- обоснованные положительные эффекты выбранного курса противомикробной терапии;
- применение достаточного курса и выбор оптимальных доз;
- использование оригинальных препаратов.

В отличие от многих других антибиотиков, макролиды хорошо проникают в клетки и создают высокие концентрации в гранулоцитах, моноцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах. Системному противовоспалительному действию макролидов сегодня придается крайне важное значение, например, при лечении острых инфекций дыхательных путей. Воздействие макролидов на иммунную систему начинается с подавляющего влияния на миграцию и диapedез активированных бактериальными антигенами лейкоцитов в инфекционном очаге, благодаря чему уменьшается объем вовлеченных в воспаление тканей, что впоследствии может привести к индуцированным изменениям. Причем в настоящее время это считается настолько значимым с клинической точки зрения, что создаются иммуно-тропные макролидные соединения (12-членные), вообще не проявляющие антимикробной активности, но при этом обладающие противовоспалительным эффектом [5]. В эксперименте 14-, 15-, 16-членные макролидные антибиотики демонстрируют иммуномодулирующие свойства: усиливают фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов, в дозозависимой манере увеличивают секрецию ими ИЛ-12 и ИЛ-18, а также, что особенно значимо для имплантации эмбриона, активируют Th2-иммунный ответ за счет усиления секреции спленоцитами ИЛ-4. В некотором роде системное действие в отношении изменения адгезивных свойств клеток способно повлиять на адгезию патогенов и, следовательно, дальнейшую колонизацию тканей [27]. Также макролиды ингибируют активность ферментных систем некоторых инфекционных агентов, что сопровождается подавлением образования биопленок. Именно антибиопленочное действие обеспечивает клиническую эффективность макролидов при хроническом воспалении [24]. Макролиды за счет прямого бактериостатического действия после селективной кумуляции также ингибируют фосфорилирование ERK1/2-киназы и активацию ядерного фактора NF-κB, что в итоге приводит к меньшей экспрессии молекул адгезии и снижению продукции провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления и реактивных форм кислорода. Предполагается, что длительная терапия макролидами видоизменяет характер взаимодействия патогена с макроорганизмом, трансформируя процесс из инфекции в относительно доброкачественную колонизацию, при этом у некоторых больных наблюдается и эрадикация возбудителя. С феноменом трансформации инфекции в колонизацию может быть связано нередко наблюдаемое при длительном применении макролидов более быстрое улуч-



- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции согласно национальным и международным рекомендациям^{6,7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸



1. Юрвее С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11. №4: 44–47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58–61.
3. Söltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129–31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909–10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491–7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А. А., М.: Деловой Экспресс, 2012, 112 с.
7. Lanjouw E, et al. Available from http://www.iusti.org/regions/Europe/Euro/guideline_chlamydia_2010.pdf
8. Мусеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–69.

Представительство компании
«Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

шение клинических и лабораторных показателей по сравнению с бактериологическими параметрами [22]. Немаловажно, что сочетание антибактериального эффекта макролидов с иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами конвертировалось в клинической практике в лечении хронических заболеваний дыхательных путей. Так, метаанализ профилактического применения макролидов продемонстрировал достоверное снижение риска рецидива, повторной госпитализации и смерти у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [16]. Таким образом, макролиды кроме бактериостатического действия демонстрируют системные противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, что делает их препаратами выбора в лечении заболеваний, сопровождающихся иммунопатологическими процессами.

В проспективном итальянском эпидемиологическом исследовании по изучению антибактериальной резистентности к внутриклеточным агентам, выполненном с января по август 2011 г. на достаточно крупной мультиэтнической выборке ($n=433, 331\varrho, 102\delta$), *U. urealyticum* выявлялась в 152 случаях: 41,9% среди всех женщин и 12,7% среди всех мужчин, включенных в исследование ($\chi^2=29,80; p=0,0001$), *M. hominis* – только в 6 случаях. В исследование включались все пациенты с симптомами уретрита, вагинита и другими жалобами, ассоциированными с поражением мочеполовой системы (боль, частое мочеиспускание, паховая лимфоаденопатия, гематурия и др.). Критериями исключения являлись микоплазменная микстинфекция, прием антибиотиков в течение 1 мес до включения в исследование, структурные аномалии мочеполовой системы, гомосексуализм, психиатрические расстройства. Исследуемые инфекционные агенты *in vitro* были в 100% случаев чувствительны к джозамицину, в то время как относительное количество штаммов *U. urealyticum*, резистентных к ципрофлоксацину и офлоксацину, составило 66,4 и 27,6% соответственно, а штаммов *M. hominis*, резистентных к азитромицину, рокситромицину и эритромицину, – 66,7, 66,7 и 100% соответственно [25]. В крупном проспективном исследовании, продолжающемся 7 лет (с 2004 по 2011 г.), было проанализировано 9956 биообразцов, среди которых в 1856 (18,6%) выявлялись *U. urealyticum* и/или *M. hominis*, микстинфекция была диагностирована в 9,8% среди всех положительных результатов. По заключению авторов джозамицин является наиболее эффективным макролидом в отношении данных внутриклеточных агентов, причем джозамицин – препарат выбора для лечения микстинфекции [14]. Согласно протоколам химиотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза джозамицин демонстрирует уровень эрадикации *M. genitalium* 95,8%, тогда как в 2014 г. уже опубликованы данные, касающиеся резистентности *M. genitalium* к азитромицину [1, 20].

Метаанализ 12 крупных исследований в популяции беременных женщин (9 проспективных и 3 ретроспективных) общей емкостью 21 262 наблюдения продемонстрировал роль хламидийной инфекции в акушерской и неонатальной патологии. По данным авторов, хламидийная инфекция при беременности увеличивает относительный риск преждевременных родов, рассчитанный по методу Кохрана–Мантеля–Гензеля, в 1,35 раза (95% ДИ от 1,11 до 1,63), низкой массы плода в 1,52 раза (95% ДИ от 1,24 до 1,87) и перинатальной смертности в 1,84 раза (95% ДИ от 1,15 до 2,94) [29]. Предваряя выпуск новых клинических рекомендаций по лечению уреоплазменной инфекции, необходимо отметить, что на XX Всемирном конгрессе ISSTD (14-м конгрессе IUSTI) были сделаны выводы о возможной этиологической роли уреоплазм в развитии преждевременных родов (sti.bmj.com).

Заключение

Таким образом, понятие нормальной микробиоты разных отделов генитального тракта находится на этапе накопления научных знаний. Список репродуктивно значимых инфекций, являющихся причиной бесплодия и привычного невынашивания беременности, открыт для пополнения новыми таксономическими группами микро-

организмов. Комменсалитические взаимоотношения между микро- и макроорганизмом могут трансформироваться не только в острое, но и субклиническое воспаление. Степень выраженности воспалительного ответа макроорганизма, проявляющегося в нарушении гомеостаза и приводящего к деструкции ткани в результате взаимодействия с микробными агентами, является строго генетически детерминированным свойством макроорганизма. Как следствие, превентивная антибактериальная терапия в преконцепции у пациенток с бесплодием, привычным невынашиванием беременности рассматривается как эффективный способ профилактики репродуктивных потерь. Джозамицин – препарат выбора за счет широкого спектра действия, высокой эффективности в отношении внутриклеточных агентов и анаэробной микробиоты, благоприятного профиля безопасности, а также дополнительного системного противовоспалительного и иммуномодулирующего свойств.

Говоря о выборе макролидных антибиотиков, все большие сложности в настоящее время представляет массовое распространение генерических препаратов, характерное, в частности, для азитромицина, кларитромицина и др. Джозамицин представлен на фармацевтическом рынке в виде единственного оригинального лекарственного препарата – Вильпрафен®. Таким образом, при его назначении исключен риск возникновения проблем, ассоциированных с применением генериков, в частности, развития непредвиденных лекарственных реакций или недостаточной эффективности.

Кроме того, для отечественного специалиста важно, что джозамицин включен в российские и европейские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных, а Регистр лекарственных средств РФ разрешает его применение во время всего срока гестации [2].

Литература

1. Гуцин АЕ, Бурцев ОА, Рыжков ПГ и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium*, с помощью методов ПЦР и НАСБД в реальном времени. *Клин. дерматология и венерология*. 2009; 4: 58–63.
2. Радзинский ВЕ. Репродуктивная инфектология XXI века. *Status Praesens*. 2013; 16 (5): 33–6.
3. Радзинский ВЕ, Димитрова ВИ, Майскова ИЮ. *Неразвивающаяся беременность*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *J FASEB J* 2013; 27 (3): 1012–22.
5. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55 (1): 10–21.
6. Antoine TE, Park PJ, Shukla D. Glycoprotein targeted therapeutics: a new era of anti-herpes simplex virus-1 therapeutics. *Rev Med Virol* 2013; 23 (3): 194–208.
7. Baston-Büst DM, Götte M, Janni W et al. Syndecan-1 knock-down in decidualized human endometrial stromal cells leads to significant changes in cytokine and angiogenic factor expression patterns. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 133.
8. Christoffersen M, Woodward E, Bojesen AM et al. Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis. *BMC Vet Res* 2012; 8: 41.
9. Cicinelli E, Ballini A, Marinaccio M et al. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (5): 1325–9.
10. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008; 89 (3): 677–84.
11. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68 (2): 108–15.
12. Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A et al. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (8): 1061–5.

13. Dewi FN, Wood CE, Lampe JW et al. Endogenous and exogenous equol are antiestrogenic in reproductive tissues of apolipoprotein e-null mice. *J Nutr* 2012; 142 (10): 1829–35.
14. De Francesco MA, Caracciolo S, Bonfanti C, Manca N. Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years. *J Infect Chemother* 2013; 19 (4): 621–7.
15. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69 (5): 509–17.
16. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2013; 107 (9): 1385–92.
17. Espinoza J, Erez O, Romero R. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (3): 630–7.
18. Haggerty CL. Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21 (1): 65–9.
19. Hillier SL, Rabe LK, Meyn L et al. Endometrial *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium Vaginae* are associated with histologic endometritis among women with clinically diagnosed pelvic inflammatory disease (PID). *Sex Transm Infect* 2013; 89 (1): A36.
20. Horner P, Blee K, Adams E. Time to manage *Mycoplasma genitalium* as an STI: but not with azithromycin 1g! *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27 (1): 68–74.
21. Johnston-MacAnammy EB, Hartnett J, Engmann LL et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93 (2): 437–41.
22. Kanob S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23 (3): 590–615.
23. Karasneh GA, Ali M, Shukla D. An important role for syndecan-1 in herpes simplex virus type-1 induced cell-to-cell fusion and virus spread. *PLoS One* 2011; 6 (9): e25252.
24. Khan S, Tøndervik A, Sletta H et al. Overcoming drug resistance with alginate oligosaccharides able to potentiate the action of selected antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (10): 5134–41.
25. Leli C, Mencacci A, Bombaci JC et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in a population of Italian and immigrant outpatients. *Infez Med* 2012; 20 (2): 82–7.
26. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113 (1): 3–13.
27. Ortega E, Escobar MA, Gaforio JJ et al. Modification of phagocytosis and cytokine production in peritoneal and splenic murine cells by erythromycin A, azithromycin and josamycin. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (2): 367–70.
28. Rockx B, Winegar R, Freiberg AN. Recent progress in henipavirus research: molecular biology, genetic diversity, animal models. *Antiviral Res* 2012; 95 (2): 135–49.
29. Silva MJ, Florêncio GL, Gabiatti JR et al. Perinatal morbidity and mortality associated with chlamydial infection: a meta-analysis study. *Braz J Infect Dis* 2011; 15 (6): 533–9.
30. Svidersinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One* 2013; 8 (1): e53997.
31. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol* 2012; 31 (1): 3–16.
32. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril* 2013; 101 (1): 242–7.
33. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 37–43.
34. Yoshii N, Hamatani T, Inagaki N et al. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 37.

*

- Министерство здравоохранения РФ,
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России,
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ),
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ),
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ),
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ),
- при участии Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL) и Европейской ассоциации по гинекологической эндоскопии (ESGE)



XXVII Международный конгресс с курсом эндоскопии

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении
гинекологических заболеваний

2–5 июня, 2014

Москва,
ул. Академика Опарина, д. 4,
ФГБУ «НЦАГИП им. академика
В.И. Кулакова» Минздрава России

Более подробная информация и регистрация на сайте www.mediexpo.ru