

Проблемы этиотропного лечения воспалительных заболеваний мочеполовых органов

Шиманская И.Г., Костюк С.А.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Shimanskaya I.G., Kostyk S.A.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Problem of antibacterial therapy of inflammatory diseases of organs of genital tract

Резюме. В последние годы отмечается эпидемиологическая тенденция к снижению количества регистрируемых случаев сифилиса, гонореи, хламидиоза, трихомониаза и росту числа заболеваний мочеполовых органов, вызванных анаэробной микрофлорой, *M. genitalium*, вирусами герпеса, папилломы человека. Снижение длительности курса антибактериальной терапии по поводу инфекций, передаваемых половым путем, приводит к позднему регрессу клинических симптомов, сохранению жалоб пациента, выраженной лейкоцитарной реакции. Применение препаратов цеффиксима (Супракс) в ряде случаев приводит к быстрому регрессу клинической симптоматики и нормализации данных лабораторных исследований.

Ключевые слова: эпидемиология инфекций, передаваемых половым путем, бактериальный вагиноз, цеффиксим.

Summary. There is one of the epidemiological trend to reduce the number of reported cases of syphilis, gonorrhoea, chlamydia, trichomoniasis, and the growth of the incidence of urinary tract diseases caused by anaerobic microflora, *M. genitalium*, herpes viruses, human papillomavirus. In recent years. Decreasing of the duration of antibiotic therapy for STI leads to a late regression of clinical symptoms, preserve the patient's complaints, expressed leukocyte reaction. In some cases, the application of drugs cefixime (Supraks) leads to a rapid regression of clinical symptoms and normalization of laboratory data.

Keywords: epidemiology of sexual transmitted diseases, bacterial vaginosis, cefixim.

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), остаются актуальной проблемой современного здравоохранения как в плане непосредственного влияния на показатели репродуктивного здоровья населения, так и ввиду существенного увеличения риска трансмиссии ВИЧ-инфекции (доклад ВОЗ, 2005). К основным последствиям ИППП относят нарушение репродуктивной функции, невынашивание беременности, возникновение эктопической беременности, развитие мужского и женского бесплодия, увеличение риска развития онкологических за-

болеваний мочеполовых органов (Кисина В.И., 2003; Юцковская Я.А., 2005). Несмотря на благоприятную эпидемио-логическую обстановку в Республике Беларусь, ежегодно общее количество ИППП превышает 30 тыс. случаев регистрируемых инфекций (32039 случаев зарегистрированных ИППП). Вместе с тем в последние 10 лет отмечается тенденция к снижению удельного веса «классических» (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз) инфекций и увеличению так называемых «новых» возбудителей ИППП (микоплазмозы, бактериальный вагиноз, генитальный герпес) (Панкра-

тов О.В., Шиманская И.Г., 2008). Кроме того, в структуре бесплодия инфекционные факторы, в том числе ИППП, составляют до 80% (Михалевич С.И., 2005; Кулага О.К., 2008). Так, в 2008 г. в структуре бесплодия по Гомельской области (1206 пар) трубно-перитонеальный фактор составил 25%, комбинированный – 36%, мужское бесплодие – 3%; по Брестской области (725 пар) трубно-перитонеальный фактор составил 21%, комбинированный – 25%, мужской – 4% (материалы Коллегии МЗ РБ, июнь 2009 г.).

Особая роль в структуре урогенитальных инфекций принадлежит анаэробным возбудителям (Кинг К. Холмс, Хиллер Ш., 2008). На протяжении последнего десятилетия доля бактериального вагиноза (БВ) в общей структуре заболеваемости ИППП, по данным статистической отчетности дерматовенерологических учреждений, сохраняется на уровне 19–20%. Так, в 2007 г. общее количество зарегистрированных ИППП составило 149 560 случаев, при этом удельный вес БВ в структуре ИППП составил 19%; в 2001 г. общее количество случаев ИППП составило 121 656, доля БВ – 19,8%.

Бактериальный вагиноз – клинический симптомокомплекс, развивающийся в результате изменения экологии влагалища, когда нормальная аэробная микрофлора, представленная преимущественно лакто-

бактериями, полностью или частично замещается высокими концентрациями ($>10^9$) анаэробной флоры, в частности *Bacteroides sp.*, *Prevotella sp.*, *Mobiluncus sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis* (Pheifer TA, 1978; Ferris MJ, Maszta A, 2004). Влагалище в норме колонизируется лактобактериями, продуцирующими молочную кислоту, что гарантирует поддержание pH в пределах 3,8–4,2 и ингибирует рост других микроорганизмов. Микрофлора половых органов здоровой женщины представляет собой комплексную, динамически изменяющуюся микроэкосистему, включающую, кроме лактобацилл, факультативные аэробы и анаэробы. Состав микрофлоры зависит от фазы менструального цикла, наличия беременности, гормональных изменений после менопаузы, гинекологических операций, сексуальной активности, экспозиции спермы, гигиенических привычек, приема антимикробных препаратов и других факторов (Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., 2007).

Микроорганизмы, ассоциирующиеся с БВ, могут вызывать воспалительные процессы в верхних отделах мочеполовой системы, в оболочках плода и амниотической жидкости при беременности и приводить к поздним выкидышам, преждевременным родам, гипотрофии плода, хориоамниониту. БВ может приводить к

инфекционным осложнением после акушерских и гинекологических операций, в частности к послеоперационному тазовому эндометриту, воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ) (Klebanoff M.A., Hillier S.L., Nugent R.P., 2005).

Выявлено наличие во влагалищном отделяемом женщин с БВ ранее неидентифицированных микроорганизмов (например, *Atopobium vaginae*), отсутствующих в нормальном влагалищном секрете (Ferris M., 2004; Fredriks D., 2005). Роль возбудителя *Atopobium vaginae* в формировании БВ и половой путь трансмиссии данного возбудителя окончательно не установлены (Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M., 2005).

Данные о заболеваемости БВ широко расходятся вследствие различных вариаций в применяемых диагностических критериях: от изоляции *G. vaginalis* в ранних исследованиях до обнаружения смешанной микробной флоры при микроскопии в современных работах (Pöder A., Naaber P., Briliene T., Hallen A., 2006). БВ протекает бессимптомно в 5–25% случаев (Kurki T. et al., 1992; Ryan C.A., 1998; Sanchez S., 1998). БВ встречается значительно чаще и находится в тесной связи с факторами риска ИППП: например, множество половых партнеров, недавняя смена полового партнера (Avonts D., 1990; Haves S.E., 1996). Заболеваемость БВ выше

среди женщин, посещающих дерматовенеролога (Hallen A., 1987; Eschenbach D., 1988), перенесших аборт (Blackwell, 1999). До последнего времени носительство ассоциаций микроорганизмов БВ у мужчин не изучалось (Keane, 1997; Hiller S., 1999).

Объективные и субъективные ограничения методов лабораторной диагностики, применяемые в мировой практике, приводят к большому количеству диагностических ошибок: при манифестном БВ – более 60%, при кандидозном вульвовагините – до 77%, при микст-инфекции – до 87% (Schweirtz A. et al., 2006).

Вопрос сохранения воспалительной реакции в виде повышения уровня лейкоцитов в отделяемом уретры, заднего свода влагалища, цервикальной слизи после курса антибактериальной терапии по поводу ИППП актуален прежде всего для тех пациентов, кому планируются оперативные вмешательства на половых органах, отдельное диагностическое выскабливание, применение вспомогательных репродуктивных технологий. Для хронических персистирующих инфекций не столь значимо непосредственное воздействие на развивающийся эмбрион, сколь велика триггерная роль инфекции в запуске иммунопатологических реакций в эндометрии, тромбофилических и аутоиммунных процессов, непосредственно уча-

ствующих в гибели и отторжении плодного яйца. При наличии хронического воспаления в эндометрии, персистенции микроорганизмов в децидуальной ткани значительно изменяется клеточный «пейзаж». В эндометрии резко увеличивается число макрофагов и Т-хелперов, появляются В-лимфоциты. У пациентов с ИППП и неразвивающейся беременностью количество больших гранулярных лимфоцитов (CD56⁺) уменьшается в 3 раза, а уровень макрофагов (CD68⁺) возрастает в 2 раза по сравнению с нормой. Таким образом, основной популяцией иммунокомпетентных клеток становятся макрофаги. Локальный цитокиновый иммунный ответ при наличии инфекции формируется по патологическому Th1-типу, когда высвобождаются провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферон- γ (ИФ- γ). Кроме того, в периферической крови увеличивается концентрация децидуальных естественных киллеров CD56⁺16⁺. Они представляют собой естественные киллеры CD56⁺, активированные кратковременным воздействием провоспалительных цитокинов. После такой активации естественные киллеры становятся лимфокин-активированными киллерами (ЛАК). ЛАК экспрессируют маркер CD16⁺ и содержат гранулы цито-

кинов группы Th1. ЛАК, ФНО- α , ИФ- γ оказывают цитопатическое действие на трофобласт, препятствуя его полноценной инвазии. Установлено опосредованное повреждающее действие цитокинов на беременность через сосудистые реакции. Провоспалительные цитокины непосредственно активируют протромбиназу, повышают экспрессию молекул адгезии и тем самым запускают коагуляционный каскад. В микроциркуляторном русле развиваются тромбозы, ведущие к отслойке хориона и гибели плодного яйца. Происходит выкидыш по механизму «сосудистого отторжения» (Переседа О.А., 2012). Учитывая роль иммунных нарушений в формировании антифосфолипидного синдрома, иммунологического бесплодия, невынашивания беременности, рациональная противовоспалительная терапия имеет решающее значение в благоприятном исходе беременности.

В последние годы активно дискутируется проблема колонизации мочеполовых органов кишечной группой бактерий, что при снижении общей популяции лактобактерий в экосистеме влагалища приводит к развитию воспалительных заболеваний мочеполовых органов или осложняет течение «классических» ИППП. Вопрос выбора второго антибактериального средства с выраженной противомикробной активностью в отношении условно-патогенных возбудителей влагалища очень актуальный.

Для изучения эффективности лечения воспалительных заболеваний мочеполовых органов после окончания лечения ИППП нами был выбран **цефиксим (Супракс, Геден Рихтер)** – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения для приема внутрь, широкого спектра действия. Препарат действует бактерицидно. Механизм действия обусловлен угнетением синтеза клеточной мембраны возбудителя. Цефиксим устойчив к бета-лактамазам, продуцируемым большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. *In vitro* цефиксим (Супракс) активен в отношении грамположительных бактерий *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и грамотрицательных бактерий *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *N. gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae*. Это позволяет использовать его в клинической практике для лечения воспалительных заболеваний мочеполовых органов, вызванных условно-патогенной микрофлорой.

Цефиксим (Супракс) применялся нами в группе пациенток (n=21) после завершения лечения по поводу ИППП (из них в связи с инфицированием *M.genitalium* и бактериальным вагинозом (БВ) было пролечено 4 (19,0% женщины); по поводу сочетанного инфицирования *M. genitalium*, *Ch. trachomatis* и БВ – 5 (23,8%);

M. genitalium, *Ur. Urealyticum* и БВ – 8 (38,1%); *M. genitalium*, *T. Vaginalis* и БВ – 4 (19,0%)). В мазках отделяемого мочеполовых органов отмечался выраженный лейкоцитоз (более 30–40 лейкоцитов в поле зрения). Данные бактериологического исследования отделяемого МПО выявили наличие *E. coli* 10⁶–10⁸ у 16 пациенток (76,1%), *Ent. Faecium* – у 5 (23,8%). Все выявленные штаммы были высокочувствительны к препаратам цефалоспоринового ряда. Учитывая чувствительность выявленных антибактериальных агентов и наличие воспалительной реакции в мочеполовых органах, в последующем больным был назначен препарат цефиксима (Супракс) по 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. После завершения лечения у всех пациенток изучалось микроскопическое отделяемое мочеполовых органов – уровень лейкоцитоза снизился до нормального (менее 10 лейкоцитов в поле зрения) у 18 (85,7%) женщин.

Этот клинический пример успешно-го использования цефалоспориновых антибиотиков в период после лечения пациентов по поводу ИППП демонстрирует роль условно-патогенной микрофлоры в поддержании неспецифического воспаления мочеполовых органов. Данный факт требует дальнейшего изучения роли микробных ассоциаций и их антибактериальной чувствительности для оптимизации схем ведения пациентов и профилактики репродуктивных осложнений.