

Применение Вильпрафена у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки

Н.И. Тапильская

Кафедра акушерства гинекологии
Санкт-Петербургской Государственной
педиатрической медицинской академии

Согласно статистическим данным, ежегодно в России теряется каждая 5-я желанная беременность. Среди многочисленных факторов, приводящих к бесплодию и невынашиванию беременности лидирующее место занимают сексуально-трансмиссивные бактериальные инфекции. На XX Европейском конгрессе акушеров-гинекологов был достигнут консенсус о том, что бактериальные инфекции являются триггером преждевременных родов при сроке беременности до 30 недель.

Одной из важных причин бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения, невынашивания беременности является хронический эндометрит. На Международном конгрессе в Барселоне в 2007 году принято решение ставить диагноз и лечить хронический эндометрит у всех женщин, перенесших хотя бы одну неразвивающуюся беременность. Среди женщин с верифицированным хроническим эндометритом бесплодие диагностируется у 60,4 %, неудачные попытки ЭКО и переноса эмбрионов в анамнезе отмечены у 37 % женщин.

Хронический эндометрит (ХЭ) впервые выделен как нозологическая форма в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 году и безусловно фигурирует как отдельная нозологическая форма в МКБ-10.

ХЭ – это клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки. Частота ХЭ колеблется, по данным разных авторов, от 2,6 до 19,2 %.

Наиболее распространенной на сегодня является точка зрения о возникновении ХЭ в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами, представителями микробиотоза – с другой.

Факторами риска развития ХЭ являются: инфекции, передаваемые преимущественно половым путём, длительное применение ВМС, внутриматочные манипуляции, воспалительные осложнения беременности и родов.

Заслуживает внимание классификация ХЭ по этиологическому фактору, предложенная С. Вискеу в 2002 году.

Неспецифический эндометрит. Специфическая флора в эндометрии не выявляется. Эндометрит развивается на фоне ВМС, при бактериальном вагинозе, у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Специфический эндометрит:

1. Хламидийный.
2. Вирусный.
3. Бактериальный.
4. Микоплазменный.
5. Грибковый.
6. Протозойный.
7. Паразитарный.
8. Саркоидоз.

В современных условиях эндометрит характеризуется рядом особенностей: изменением этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры. Восходящий путь инфицирования, по мнению ведущих специалистов, является преобладающим в возникновении заболевания, что свойственно неспецифическим микроорганизмам. Хроническое воспалительное поражение нижних отделов половых путей повышает риск развития ХЭ. При исследовании видового и количественного составов микрофлоры влагалища и цервикального канала обнаруживается связь между дисбиотическим состоянием этих микросистем и персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии. У пациенток с хроническим цервицитом диагностируются поражения верхнего отдела гениталий, при этом в 50 % цервицит сочетается с ХЭ, в 34 % – с хроническим эндометритом и сальпингоофоритом. В одной трети случаев посевы остаются стерильными, что может свидетельствовать о диагностических дефектах в случае анаэробной инфекции, что требует особых микробиологических условий для детекции возбудителя, то же касается вирусной инфекции. По данным многих исследователей, наиболее характерным при ХЭ у женщин является наличие ассоциаций 2–3 видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов. Исследования, выполненные ведущими российскими акушерами-гинекологами совместно с микробиологами, подтверждают роль условно-патогенных микроорганизмов в генезе ХЭ и как следствие привычного невынашивания беременности. Более 20 видов микроорганизмов условно-патогенной группы были обнаружены в эндометрии, причём облигатные анаэробы составили более 60 %.

На рубеже нового столетия в системе научных знаний о функционировании иммунной системы сложилось представление о единой системе цитокинов, обеспечивающей процессы межклеточной кооперации, роста и дифференцировки лимфоидных клеток, гемопоэза, ангиогенеза, нейроиммуноэндокринных взаимодействий. Установлено, что цитокиновая сеть играет важную роль в регуляции воспалительных реакций, межклеточных взаимодействий в эндометрии, в реализации эндокринных эффектов. На сегодняшний день общепризнанной является точка зрения, подтверждённая иммуногистохимическими исследованиями, согласно которой в нормально функционирующем эндометрии обязательно присутствуют Т лимфоциты, большие гранулярные лимфоциты и макрофаги. В эндометрии имеются лишь отдельные В лимфоциты. В нормальном

эндометрии многие исследователи отмечают наличие лимфоидных фолликулов, которые располагаются в основном в базальном слое эндометрия и иногда в глубоких отделах функционального слоя, количество и величина их наибольшие в детородном возрасте. По мнению ряда авторов, данные структуры следует рассматривать в качестве автономного иммунного комплекса эндометрия сходного с другими отделами мукозального иммунитета слизистых, в том числе с лимфоидными образованиями в бронхах и пейеровыми бляшками в кишечнике. Преобладающими лимфоцитами в матке человека являются NK клетки, а точнее их особая популяция – большие гранулярные лимфоциты. Лимфоциты и макрофаги располагаются преимущественно в базальном слое эндометрия и наблюдаются в наибольшем количестве в детородном возрасте.

В рамках излагаемой проблемы чрезвычайно актуальны новые знания о системе врождённого иммунитета, в частности о семействе Toll рецепторов, являющихся связующим звеном между врождённой и адаптивной иммунной системой, так как через них запускаются гены, ответственные за синтез провоспалительных цитокинов, интерферонов α и β . Рецепторы системы врождённого иммунитета – Toll-like рецепторы, экспрессируемые на макрофагах, нейтрофилах, естественных киллерах, дендритных клетках, распознают высококонсервативные типовые молекулы, свойственные целым группам микроорганизмов, так называемые «патоген-ассоциированные мембранные образцы». Примерами таких структур могут служить компоненты мембран бактерий, вирусные ДНК и РНК. Таким образом, в случае персистенции микробной флоры в ткани эндометрия, эти знания помогают объяснить как иммунный ответ усиливается при контакте с патогенными бактериями. Очевидно, что события, развивающиеся на границе мать–плод в условиях ХЭ могут носить катастрофические последствия для беременности. Хотя липополисахариды, находящиеся в клеточной стенке бактерий, напрямую не индуцируют гибель клеток трофобласта, сильный воспалительный ответ, вызываемый активированными клетками трофобласта, так и активированными децидуальными иммунными клетками является альтернативным механизмом гибели клеток трофобласта.

В последние годы общепризнанными критериями морфологической диагностики ХЭ являются:

1. Воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов. Расположение инфильтратов очаговое, вокруг жёлез и кровеносных сосудов, реже диффузное. Очаговые инфильтраты, имеющие вид «лимфоидных фолликулов», располагаются не только в базальном слое, но и во всех отделах функционального слоя слизистой оболочки матки, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты.
2. Наличие плазматических клеток.
3. Очаговый фиброз стромы, возникший при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки.
4. Склеротические изменения стенки многих спиральных артерий эндометрия, проявляющиеся при наиболее длительном и упорном течении ХЭ и выраженной клинической симптоматики.

Исследования последних лет показали, что на фоне ХЭ происходит изменение локального иммунитета. При ХЭ происходит резкая активация клеточных и гуморальных реакций воспаления на локальном уровне. Это выражается в увеличении лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, количества Т-лимфоцитов, NK клеток, макрофагов, в резком возрастании титров аутоантител к собственным

тканям вследствие изменения антигенной структуры инфицированных клеток. Следствием формирования ХЭ является развитие хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС). Хронический ДВС-синдром в последствии обуславливает возникновение во время беременности локальных микротромбозов в области плацентации с образованием инфарктов и последующей отслойкой плаценты.

В условиях ХЭ в течение гестационного процесса иммунная система, вопреки эволюционно сложившейся иммунологической толерантности, направленной на выживание плода чужеродного по своей антигенной сущности, развивает неадекватный ответ на развитие беременности. Было выявлено, что эмбриотоксические свойства принадлежат цитокинам, продуцируемым клетками 1 типа (Th1). По мнению многих исследователей, система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных реакций, межклеточных взаимодействий в эндометрии. Новые данные по оценке локального иммунитета получены в недавнем оригинальном исследовании. В ходе исследования оценивалась интенсивность воспалительного процесса в эндометрии при ХЭ. Показано, что число макрофагов (CD68) в эндометрии в 2 раза превышало аналогичные показатели, полученные у здоровых женщин. Уровни экспрессии в макрофагах важнейших регуляторов воспалительного процесса факторов роста TNF- α и TGF- β более чем в 4 раза превышали показатели в контроле. При иммунофенотипировании клеток эндометрия при ХЭ отмечено значительное изменение клеточного ансамбля: достоверное увеличение числа моноцитов/макрофагов (CD14+) и больших гранулярных лимфоцитов (CD56+), повышение общего числа Т-лимфоцитов (CD3+). При оценке интенсивности пролиферации клеток эндометрия на фоне ХЭ было показано усиление экспрессии маркера Ki-67 в клетках железистого и покровного эпителия и в клетках стромы эндометрия. Экспрессия эпидермального фактора роста (EGF), индуцирующего пролиферацию клеток эпителия, стромы и эндотелия сосудов, при ХЭ более чем в 2 раза превышала контрольные показатели. По уровню экспрессии стероидных рецепторов исследуемый железистый эпителий эндометрия должен был соответствовать фазе секреции, но согласно результатам морфологического исследования и по уровню экспрессии маркера Ki-67 соответствовал фазе пролиферации. Следовательно, пролиферация железистого эпителия при ХЭ потенцируется самим воспалением. Выявлено, что при ХЭ усилен процесс неоангиогенеза, что продемонстрировано усилением экспрессии проангиогенного фактора – сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР).

Локальные изменения слизистой полости матки проявляются появлением в ткани воспалительных инфильтратов, где создаются условия для извращения метаболизма эстрогенов ввиду деградации ферментных систем, что нередко сопровождается локальной гиперэстрогенией, клинически проявляющейся гиперпластическими процессами в эндометрии.

Пролиферация как выражение продуктивного воспаления, сопровождающаяся склерозом, связана с активацией фибробластов, продуцирующих коллаген и гликозаминогликаны, идущие на построение волокнистых структур и межклеточного вещества соединительной ткани. Рост фибробластов также находится под контролем иммунной системы. Известно, что фиброгенез контролируется «триадой» лимфоцит + макрофаг + фибробласт». Источник стимуляции фибробластов находится в самом очаге воспаления. Он связан с активированными Т-лимфоцитами и макрофагами.

Активированные макрофаги усиливают аттракцию фибробластов в зону воспаления и стимулируют пролиферацию. В этом процессе важную роль играет фибронектин, выделяемый макрофагами. Он обеспечивает прочное сцепление фибробластов с матриксом соединительной ткани, связывается с фибриллами коллагена и может ингибировать их рост. Макрофаги могут влиять на синтез коллагена в фибробластах.

При хроническом воспалении наблюдается преобладание нестойкого коллагена III типа, нарушается образование эластических волокон, играющих большую роль в репарации, выявляется коллаген IV типа, характерный для базальной мембраны слизистой оболочки, а также выявляется уменьшение содержания коллагена I типа, без которого невозможна эпителизация. Данные представления являются чрезвычайно значимыми, так как созревание и дифференцировка эпителия во многом определяются его взаимодействием с различными типами коллагена. При хроническом воспалении страдают эндотелиоциты, являющиеся секреторными клетками, имеющие существенное значение в межклеточных взаимодействиях. Эндотелиоциты вырабатывают ламинин, который обеспечивает их прочное сцепление с базальной мембраной. Кроме того, они продуцируют ряд медиаторов, усиливающих пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Поэтому повреждение эндотелия сосудов грануляционной ткани способствует нарушению её созревания и межклеточной регуляции. Изменение соотношения цитокинов Th1 – Th2, активация синтеза различных факторов роста и протеолитических ферментов сопровождаются активацией ангиогенеза, нарушением процессов пролиферации и апоптоза клеток, изменением экспрессии генов, что в конечном итоге индуцирует неопластическую трансформацию эндометрия на определённом возрастном отрезке времени, а именно, у пациенток в пре- и постменопаузе.

Способ диагностики ХЭ и характера воспаления подкреплён патентом Российской Федерации. Сущность метода состоит в иммуногистохимическом определении показателей местного иммунитета, а именно, количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток CD56+, CD16+ и маркеры активации HLA-DR(II)+, участвующие в распознавании антигена. В основе метода используются высокоавидные и высокоспецифические моноклональные антитела, направленные к одному эпитопу антигена. В связи с этим метод позволяет идентифицировать различные иммунокомпетентные клетки (лимфоциты Т, В, натуральные киллерные клетки, участвующие в воспалении). Наряду с использованием иммуногистохимического способа осуществляют количественную оценку иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих маркеры активации и маркеры натуральных киллеров, что позволяет оценить выраженность воспалительного процесса. При количестве клеток, экспрессирующих CD16+ выше 10, и при количестве клеток, экспрессирующих CD56+ и HLA-DR(II)+ 0 до 10 в поле зрения, диагностируют ХЭ.

При ХЭ выявляется существенное перераспределение рецепторов к лектинам, что свидетельствует о снижении защитных свойств слизевого покрытия эндометрия и способствует застою слизи в полости матки, персистенции микроорганизмов в структурах её внутренней оболочки, что обуславливает выраженность воспалительных дистрофических и дисрегуляторных процессов в эндометрии, а также может иметь значение в нарушении синтеза секреторного компонента иммуноглобулина А и формировании местных иммунопатологических реакций.

На фоне ХЭ наблюдается ослабление экспрессии эстрогеновых и особенно прогестероновых рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках. Это снижает их чувствительность к стероидам, поэтому отмечается неполноценность циклических превращений при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона.

Структурные изменения в эндометрии сопровождаются нарушением его функции, в частности продукции эндометриальных белков, отражающих полноценность секреторных преобразований эндометрия в лютеиновую фазу цикла, необходимых для поддержания беременности: белков альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) – показателя функциональной активности маточных желез и плацентарного альфа-1 микроглобулина (ПАМГ) – показателя децидуализации эндометрия. Это ещё раз свидетельствует о том, что у женщин на фоне ХЭ отмечается неполноценность эндометрия, включающая недоразвитие железистого и стромального элементов, являющихся основной недостаточности лютеиновой фазы цикла.

Алгоритм диагностики ХЭ:

- Данные анамнеза и клинические симптомы: вторичное бесплодие, нарушение менструального цикла, «кровотечения прорыва» на фоне приёма гормональных контрацептивов, препаратов гормонозаместительной терапии и конечно же привычного невынашивания беременности при наличии репродуктивно значимых инфекций в анамнезе. При ХЭ не наблюдается специфических клинических симптомов заболевания. Среди клинических проявлений заболевания преобладают нарушения менструального цикла. Важно отметить, что «ключевой» симптом ХЭ – перименструальные кровяные выделения, встречаются почти у 90 % пациенток. При анализе интенсивности кровяных выделений во время менструации обращает на себя внимание, что более чем у 60 % пациенток с изолированным ХЭ этот показатель отличается от нормальных значений.
- Ультразвуковое исследование органов малого таза эндометрия на 5–7 и 22–24 дни менструального цикла.
- Гистероскопия: данный этап состоит из визуализации полости матки при гистероскопии и биопсии эндометрия с последующим микробиологическим исследованием ткани. При подозрении на ХЭ гистероскопия важна, прежде всего, для исключения всего спектра внутриматочной патологии. Наиболее частыми признаками воспалительного процесса в эндометрии являются: неравномерная толщина эндометрия, неравномерная окраска слизистой оболочки, гиперемия слизистой оболочки, полиповидные наросты, очаговая гипертрофия слизистой оболочки, точечные кровоизлияния. Необходимо отметить, что визуализация полости матки позволяет выявить большой спектр внутриматочной патологии, оценить распространённость патологического процесса, а также производить удаление изменённой ткани под непосредственным оптическим контролем. Трудности гистероскопической интерпретации данных при ХЭ связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков заболевания и зависимости выраженности изменений ткани от особенностей и фазы патологического процесса.
- Морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия, полученного в амбулаторных условиях путём биопсии с помощью кюретки «Pipille» на 7–10 день цикла в случае привычного невынашивания беременности, неудачных попыток ЭКО и на 18–21 день цикла для проведения иммуногистохимического

исследования в так называемое «окно имплантации». Данные рекомендации продиктованы тем обстоятельством, что объём забираемой ткани эндометрия на 5–7 день цикла может быть недостаточным для выполнения иммуногистохимического исследования, и как показывает наш опыт, результаты исследования оказываются малоинформативными.

- Определение содержания эндометриальных белков АМГФ – показателя функциональной активности маточных желез и ПАМГ – показателя децидуализации эндометрия.
- ПЦР-диагностика и бактериологический анализ посева из цервикального канала и полости матки. По данным ряда ведущих исследователей, идентичный состав микрофлоры цервикального канала и полости матки обнаруживается только в 7–10 % случаев. Известно, что в одной трети случаев при гистологически и иммуногистохимически верифицированном эндометрите посева остаются стерильными, что может свидетельствовать о недостаточных возможностях лаборатории, особенно это касается выделения и культивирования условно-патогенных анаэробных бактерий, и второй вариант – возбудителя идентифицировать не удаётся, и на первый план выступают причинно-следственные связи, обусловленные аутоиммунным характером повреждения ткани эндометрия.
- Ультразвуковые критерии. Использование трансвагинальной эхографии позволяет оценить состояние эндометрия, готовность к имплантации, динамику изменения структуры и толщины эндометрия на протяжении менструального цикла.
- Дополнительным методом исследования может быть доплерометрия сосудов матки, которая имеет особое значение при динамическом наблюдении с целью оценки эффективности терапевтических воздействий. При анализе доплерометрических показателей кровотока в сосудах матки у женщин с ХЭ оценивают значения углозависимых показателей кровотока: пульсационного индекса (PI), индекса резистентности (RI) и систоло-диастолического соотношения (S/D). Нарушение кровотока в сосудах матки с преобладанием повреждений преимущественно на уровне базальных и спиральных артерий, а также сложности визуализации концевых артерий свидетельствуют о значительном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса.

Патогенетически обоснованная комплексная терапия ХЭ должна основываться на результатах мик-

робиологического, иммунологического и морфологического исследования эндометрия. На первом этапе лечения необходимо элиминировать повреждающий агент или в случае вирусной инвазии снизить его активность, с этой целью используются этиотропные препараты. Принимая во внимание, что почти в 70 % случаев ВЗОМТ применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить этиологический фактор, эмпирическая антимикробная терапия при ХЭ оправдана и приводит к уменьшению частоты клинических симптомов. При этом она должна обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенов, включая хламидии, гонококки, микоплазмы, грамотрицательные и грамположительные факультативно- и облигатно-анаэробные бактерии. Требованиям ВОЗ, предъявляемые к препаратам для лечения инфекций, передаваемых половым путём (эффективность не ниже 95 %, низкая токсичность и хорошая переносимость, медленное развитие устойчивости возбудителя, пероральный приём и др.) удовлетворяет джозамицин (Вильпрафен).

Джозамицин высокоактивен в отношении внутриклеточных микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*. Его антибактериальный спектр также включает грамположительные бактерии: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., грамотрицательные бактерии: *Neisseria gonorrhoeae*, а также анаэробные бактерии: *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides* spp.

Открытие системы цитокинов, участие их в патогенезе большого спектра заболеваний человека привело к развитию нового направления в иммунокорректирующей терапии – цитокинотерапии функционирования иммунной системы. Не исключено, что в определённых ситуациях путём воздействия на врождённые компоненты иммунной системы, в частности на Toll рецепторы, можно добиться положительного лечебного эффекта в тех случаях, когда механизмы приобретённого иммунного ответа не полноценны – вторичная иммунная недостаточность при длительно существующем хроническом воспалении. При ХЭ наиболее целесообразно применение иммуноотропных препаратов, влияющих на макрофагальное звено иммунитета, так как фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных микроорганизмов, которые являются постоянным компонентом воспаления; кроме того, активация фагоцитарных клеток вызывает естественную, легко обратимую активацию всех компонентов иммунной системы.

Информация о препарате

ВИЛЬПРАФЕН (Astellas Pharma Europe B.V.)

Джозамицин

Таблетки п. о. 500 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибиотики – макролиды и азалиды.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, фарингит, ларингит, синусит, средний отит, паратонзиллит, бронхит, пневмония (в т. ч. вызванная атипичными возбудителями), коклюш); стоматологические инфекции (гингивит, пародонтит); инфекции кожных покровов и мягких тканей (угри, пиодермия, фурункулёз, сибирская язва, рожистое воспаление, лимфангит, лимфаденит); инфекции мочеполовой системы (простатит, уретрит, гонорея, сифилис (при повышенной чувствительности к пенициллину), хламидийные, микоплазменные (в т. ч. уреоплазменные) и смешанные инфекции); инфекции в офтальмологии (дакриоцистит, блефарит).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая суточная дозировка для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет составляет от 1 до 2 г джозамицина в 2–3 приёма. Покрываемые оболочкой таблетки Вильпрафен следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных.

Разделы: Противопоказания, Ограничения к применению, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Вильпрафен®

джозамицин

Второй этап лечения ХЭ должен быть направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекция метаболических нарушений и последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Контроль за эффективностью терапевтических мероприятий должен проводиться не ранее, чем через 2 месяца после окончания лечения.

Под нашим наблюдением в ходе проспективной части исследования находились 134 пациентки с анамнезом неоднократных неудачных попыток ЭКО и пациентки с более одной неразвивающейся беременностью в анамнезе. Все пациентки обследованы на наличие инфекционного агента в эндометрии. Определение *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а *U. urealyticum* – методом ПЦР в реальном времени. Важным этапом исследования явилось бактериологическое исследование, направленное на выявление анаэробов. *C. trachomatis* обнаружены в 2,7 %, *M. genitalium* – в 2,3 %, *U. urealyticum* в титре $\geq 10^4$ – в 10,3 % случаев. Смешанная условно-патогенная флора, включавшая *U. urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, стрептококк группы В, эпидермальный стафилококк, облигатные анаэробы (пептострептококки), определялась в эндометрии в 45,6 % случаев. Диагноз ХЭ с использованием описанных выше методов подтверждён у всех обследованных пациенток. С целью элиминации инфекционных агентов Вильпрафен назначался в дозе 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней с последующим контрольным исследованием через 3 недели после лечения. Ввиду крайне отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза и в силу ожидаемых осложнений течения предстоящей беременности все без исключения пациентки получали прегравидарную подготовку. Прегравидарная подготовка, включавшая применение дюфастона с учётом его иммуномодулирующего воздействия на ткань эндометрия, обязательное назначение низкомолекулярного гепарина фраксипарина всем пациенткам обследуемой группы в сочетании со средствами метаболической терапии, подтвердила высокую клиническую эффективность комплексного терапевтического воздействия у данного контингента женщин. Клиническим подтверждением явилось наступление беременности у 86 % пациенток с привычным невынашиванием; у 89 % пациенток беременность закончилась родами в срок. При контрольном исследовании (через 3 недели) микроорганизмы в ткани эндометрия не выявлялись. В рамках вспомогательных репродуктивных технологий у 33 % пациенток после 3 неудачных попыток ЭКО (все пациентки старшего репродуктивного возраста) наступила беременность и у 92 % доношена до срока родов. Среди данного числа пациенток 11 женщин со смешанной (хламидийной и микоплазменной инфекцией в анамнезе) получали Вильпрафен в дозе 500 мг 3 раза в день с момента пункции ооцитов до момента переноса эмбрионов.

Таким образом, лечение ХЭ, целенаправленная прегравидарная подготовка у женщин с бесплодием и привычным невынашиванием беременности способствуют наступлению и пролонгированию беременности.

Рекомендуемая литература

1. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. Изд. НГМА. 1998; 151.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний передаваемых половым путём. Медицинская литература. 2006; 272.



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



1. Юрьев 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: ДЭКС-Пресс, 2008.
7. European STD guidelines. International Journal of STD & AIDS; 12 (Suppl. 3).
8. Моисеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–69.

3. Радзинский В.Е, Бондаренко К.В, Союнов М.А. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе привычного невынашивания беременности // Гинекология. 2004; 6: 6.

4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005; 304.

5. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Цитокины и воспаление. 2005; 4: 1: 3–10.

6. Кулаков В.И, Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Антонов А.Г. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Акушерство и гинекология. 2004; 1: 3–6.

7. Шуршалина А.В., Ежова Л.С., Силантьева Е.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. 2004; 6: 54–56.

8. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. В книге «Бесплодный

брак. Современные подходы к диагностике и лечению» / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 404–410.

9. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.: 2007; 38.

10. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 175.

11. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. 2005; 975.

12. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Вирусные инфекции, тромбофилия и синдром потери плода // АГ-инфо. 2008; 2 : 9–11.

13. Judlin P.G., Thiebaugeorges O. Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des infections gOnitales hautes.Pelvic inflammatory diseases // GynO-cologie ObstOtrique & FertilitO. 2009 ; 37 : 172–182.