

А.Л. ТИХОМИРОВ
д.м.н., профессор,
МГМСУ

Современные особенности проблемных ИППП

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) является наиболее распространенной инфекцией, занимая большой удельный вес среди всех ИППП. В мире ежегодно регистрируется около 92 млн больных урогенитальным хламидиозом. При этом в США ежегодно регистрируется 5 млн новых случаев, в Западной Европе – 10 млн, в России – свыше 1,5 млн.

Удельный вес хламидийной инфекции среди ИППП по некоторым данным составляет 30-50%. Так урогенитальный хламидиоз встречается в 2-4 раза чаще, чем гонорея, в 7,5 раз чаще, чем сифилис.

По данным CDC, частота регистрации УГХ в США в 2005 г. составила 332,5 на 100 тыс. населения. По некоторым оценкам, в Российской Федерации в год заболевает УГХ от 1,5 до 2 млн человек, при этом в большинстве наблюдений этиологический диагноз болезни не устанавливается. По данным ВОЗ, в 35-50% случаев хламидийная инфекция протекает под маской других заболеваний.

По статистике Всероссийского центра по хламидиозам, хламидий-

ная инфекция диагностируется как:

- негонококковый уретрит – в 20-70%;

- постгонококковый уретрит – в 40-80%;

- цистоуретрит – в 30-40%;

- цервицит – в 30-50%;

- болезнь Рейтера – в 30-50%;

- сальпингит – в 20-30%;

- конъюнктивит – в 5-14%.

У 60% инфицированных хламидиями женщин увеличивается риск заражения ВИЧ, при этом штаммы ВИЧ-инфекции, выделенные от таких больных, более вирулентны.

Хламидии обнаруживают в 47% случаев при эктопии шейки матки. Имеются предположения, что гиперпластические процессы в шейке матки, вызываемые хламидиями, могут способствовать развитию опухолей. Так у женщин с неоплазией шейки матки хламидии обнаруживали в 8%, при цервикальном раке – в 18% случаев, а в группе контроля (здоровые женщины) – лишь в 1% случаев.

При бесплодии хламидии обнаруживают в 50-57% случаев. При этом наблюдают не только функциональные нарушения репродуктивной деятельности, но и вовлечение в

процесс систем регуляции гомеостаза иммунокомпетентные клетки и др.

Частота хламидийного инфицирования при трубном бесплодии составляет 41-54%. После первого случая хламидиоза риск трубного бесплодия возрастает на 10%, а после третьего – на 50%.

В бесплодных браках 50-55% мужчин стерильны, из них у 64% стерильность обусловлена УГХ. Хламидии могут вызвать бесплодие в результате прямого воздействия на сперматозоиды вследствие плотного прилипания хламидии к мужским гаметам, что препятствует оплодотворению яйцеклетки. Изучение состава незрелых половых клеток эякулята у больных УГХ выявило нарушение мейотических процессов в клетках-предшественниках сперматозоидов.

Некоторыми авторами отмечено, что развитие вторичного бесплодия у женщин при восходящей хламидийной УГИ наблюдается в 6 раз чаще, чем при гонорее.

При эктопической беременности *S. trachomatis* обнаруживают в 9-30% случаев. За последние годы отмечено увеличение числа хламидиоза беременных (10-40%) и новорожденных. Инфицированные женщины в 40-60% случаев передают инфекцию новорожденным.

В возрасте 15-19 лет УГХ диагностируется у 46%, в 20-24 лет – у 30%.

Уровень заболеваемости достаточно высок не только среди взрослого населения и подростков, ведущих активную половую жизнь, но и среди детей младшего возраста,

Все большее количество данных подтверждает этиологическую роль микоплазм в развитии воспалительных процессов, как в нижнем отделе генитального тракта, так и причин ВЗОМТ (многие авторы в 1998-99 гг. не выделяли микоплазменную и уреоплазменную инфекции в структуре ВЗОМТ, однако, в современных публикациях 2003-2007 гг. есть данные о влиянии этих инфекций на эндометрий, миометрий с развитием эндометрита).

не живущих половой жизнью. Так при обследовании мальчиков до 12 лет, обратившихся в детский кабинет УГИ, у 67,4% была выявлена *C. trachomatis*. При этом клиническая картина УГХ соответствовала уретриту, а у 7,9% детей по УЗИ имелись следы перенесенного простатита.

Очень важно, что у 75% женщин отмечено асимптомное течение заболевания, а у подростков в 30-40% случаев имеет место скрытая хламидийная инфекция, которая протекает в течение 2-5 лет. Поэтому в некоторых странах приняты рекомендации по ежегодному скринингу на хламидиоз сексуально-активных подростков и женщин в возрасте 20-24 лет с целью предотвратить возможные последствия хламидийной инфекции.

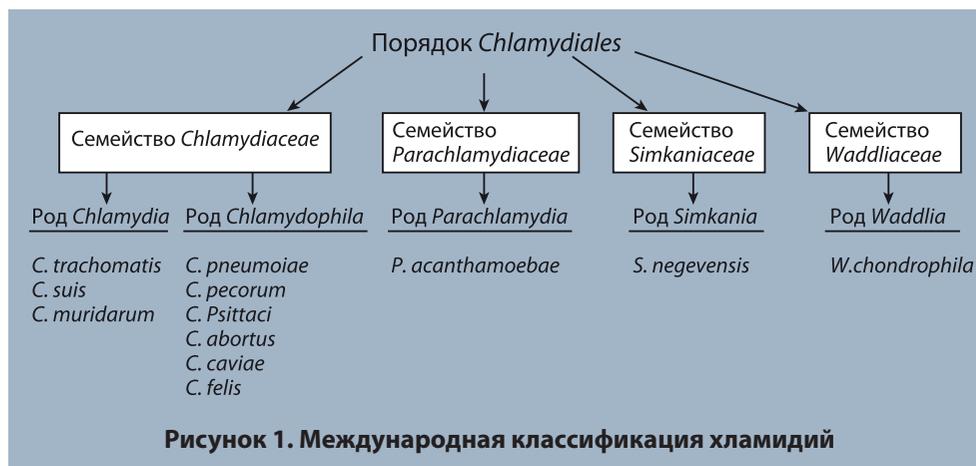
Проведенные нами исследования позволяют рекомендовать для сохранения репродуктивного здоровья поколения проведение скрининга на хламидиоз в более ранних возрастных группах сексуально-активных подростков. Так при скрининговом обследовании нами 150 подростков в возрасте от 13 до 18 лет обнаружено:

- наибольшая частота выявления *C. trachomatis* наблюдалась в возрасте 17 лет $\pm 0,22$;

- при этом моноинфекция *C. trachomatis* была отмечена в 14%. Сочетание с уреаплазмами, микоплазмами наблюдали в 54%, с бактериальным вагинозом – в 30%, с трихомонадами – в 2% случаев. Начало половой жизни регистрировалось в $14 \pm 1,08$ лет, а количество половых партнеров преимущественно от 3 до 5. На момент обследования фиксирование *C. trachomatis* второй раз в жизни – у 14,6%.

При обследовании 300 пациенток различных возрастных групп с воспалительными заболеваниями половых органов в условиях гинекологического отделения (стационар и амбулаторный прием), *C. trachomatis* была обнаружена в 19,3% случаев.

Учитывая все вышеперечисленное, для сохранения репродуктивного здоровья поколения возможно рекомендовать проведение скрининга на хламидиоз в более ранних возрастных группах сексуально-активных подростков.



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

На IV Европейском конгрессе «Хламидия – 2000» (Хельсинки, 2000 г.) была принята новая международная классификация хламидий.

Определение генома уже известных видов хламидий способствовало пересмотру их номенклатуры.

Классификация хламидий и хламидия-подобных микроорганизмов основана на наличии >95% гомологии в нуклеотидной последовательности генов 16S и 23S рРНК для всех представителей рода и >90% – семейства. Ранее неклассифицированные микроорганизмы, имеющие сходный с хламидиями цикл развития, были выделены в четыре дополнительных семейства в составе порядка Chlamydiales – Chlamydiaceae, Parachlamydiaceae, Simkaniaceae, Waddliaceae.

Наиболее радикальные изменения произошли в систематике семейства Chlamydiaceae, в котором в настоящее время выделено два рода – *Chlamydia* и *Chlamydophila*. Они отличаются между собой и по ряду фенотипических признаков. Представители рода *Chlamydia*, к которому относится единственный патогенный для человека вид *Chlamydia trachomatis*, содержат сходные по ультраструктуре экстрахромосомные элементы и способны накапливать гликоген во включениях. Элементарные тельца (ЭТ) представителей этого рода, внедрившись в клетку хозяина, стремятся слиться в одно общее большое включение, биоло-

гический смысл которого состоит в обмене генетической информацией, что обуславливает большую генетическую вариабельность возбудителя.

Фундаментальные изменения, внесенные в классификацию представителей порядка Chlamydiales, должны быть учтены при диагностике хламидийной инфекции. Это связано с тем, что все виды, входящие в семейство Chlamydiaceae, обладают сходной структурой липополисахаридного антигена и распознаются моноклональными антителами, специфичными к трисахаридному фрагменту alphaKdo-(2-8)-alphaKdo-(2-4)-alphaKdo ЛПС. В связи с этим многие из них в ПИФ и серологических методах идентифицируются как *Chlamydia trachomatis*.

Chlamydia trachomatis имеют 2 биовара, 15 сероваров, вызывают трахому, урогенитальные заболевания, некоторые формы артрита, конъюнктивит и пневмонию новорожденных.

Возбудителем УГХ является *C. trachomatis* (серовары D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K).

Возбудитель отличается уникальным циклом развития, затрудняющим воздействие на него специфических средств, возможностью к персистенции и образованию атипичной инфекции (одновременное присутствие всех стадий цикла размножения хламидий).

ЭТ хламидий имеют овальную форму при размерах 250-500 нм. Элементарные тельца – инфекционная

внеклеточная форма, обладающая антигенными свойствами. Цикл развития хламидий происходит только внутри связанных с мембраной клетки вакуолей цитоплазмы, где ЭТ последовательно преобразовываются в более крупные ретикулярные тельца (РТ). РТ обладают полиморфизмом (округлой, овальной, полулунной, коккобациллярной формы), не имеют постоянного размера, величина их – от 300 до 1000 нм. Не обладают инфекционными свойствами, не имеют нуклеотида, проницаемы для трипсина и разрушаются ультразвуком. Это, так называемая, вегетативная (незрелая) внутриклеточная форма, способна к росту и делению, и только на этой фазе – эффективно применение антибиотиков.

В некоторых исследованиях доказано, что одни антибактериальные средства могут действовать на стадии превращения ЭТ в РТ, другие – во время бинарного деления РТ.

ЭТ (СЕ) обычно локализуются в крупных внутриклеточных включениях, РТ (CR) – в образованиях, ограниченных мембраной.

Инкубационный период – 5-30 дней с момента заражения (в среднем 10-14 дней).

Первым этапом инфекционного процесса является адсорбция ЭТ хламидий на плазмалемме чувствительной клетки организма-хозяина (действие электростатических сил). Внедрение хламидий происходит путем эндоцитоза в течение 7-10 часов. При этом ЭТ, внедряясь в клетку, использует для роста и размножения клеточную АТФ и через 6-8 часов превращается в РТ. Ранее считали, что хламидии существуют только за счет макроэргических соединений и биологических суб-

стратов клетки хозяина. Однако в настоящее время доказано, что они способны синтезировать в небольших количествах собственную АТФ, отдельные аминокислоты, накапливать гликоген. В процессе роста и деления РТ образуют микроколонии – хламидийные включения (тельца Гальберштадтера-Провачека). В течение 18-24 часов развития они локализованы в цитоплазматическом пузырьке, образованном из мембраны клетки хозяина.

В микроколониях может содержаться от 100 до 500 ЭТ хламидий. Процесс созревания (промежуточные тельца) и трансформации РТ путем деления в ЭТ занимает 36-42 часа.

Полный цикл репродукции (48-72 часа) завершается разрушением пораженной клетки.

Хламидии могут высвободиться из инфицированной клетки, сохраняя жизнеспособность клетки (при выходе ЭТ путем экзоцитоза), что приводит к бессимптомному течению заболевания.

Освободившиеся ЭТ проникают в новые клетки-мишени. При возникновении неблагоприятных биохимических условий продолжительность жизненного цикла может значительно увеличиваться.

В результате размножения *S. trachomatis* в инфицированных эпителиальных клетках развивается воспалительный процесс, выраженность которого зависит от состояния местного и общего специфического и неспецифического иммунитета организма.

После инвазии хламидий образуется комплемент, который приводит к стимуляции гранулоцитов. Эта воспалительная реакция со-

провождается локальной гибелью клетки и разрушением ткани, что дополняется высвобождением фосфолипазы А² и простагландинов. Это приводит к отеку и гиперемии слизистой оболочки, нарушению целостности эпителиального слоя с частичной десквамацией эпителия.

Превращение РТ в ЭТ требует не только энергии, но зависит от присутствия биологических субстратов, среди которых важнейшее место занимает аминокислота триптофан. В процессе воспаления лимфоциты выделяют разнообразные цитокины (в т. ч. интерферон γ), который индуцирует клеточный фермент индоламин-диоксигеназу (ИДО), разрушающий триптофан. Уменьшение триптофана приводит или к гибели хламидий, или к замедлению процессов репликации (клеточного деления), и в эпителиальной клетке начинают накапливаться неинфекционные, неделимые РТ. Цикл развития хламидий приостанавливается, но, несмотря на неблагоприятные условия, РТ сохраняют свою жизнеспособность (персистируют). Дальнейшее развитие и исход этого состояния зависят от продолжительности и уровня содержания триптофана. Уменьшение содержания интерферона γ и, соответственно, увеличение внутриклеточного пула триптофана приводят к редифференцировке персистирующих форм в инфекционные ЭТ, их выходу из клетки и продолжению инфекционного процесса.

Однако недавно показано, что генитальные хламидии имеют собственный фермент, который позволяет синтезировать триптофан, используя в качестве субстрата индол, в результате чего полного нарушения жизненного цикла может не наступить и образование инфекционных ЭТ будет продолжаться. Продуктом индола, в частности, может быть микрофлора влагалища. Это важно иметь в виду при наличии ассоциированных влагалищных инфекций (хламидии – анаэробы).

При хламидийной инфекции не срабатывает важное звено неспецифической резистентности – фагоцитоз. Взаимодействие хламидий с лимфоцитами и макрофагами не

Азитромицин является первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов, полученным путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10-м атомами углерода. Данная структурная организация азитромицина обуславливает значительное повышение его кислотоустойчивости (в 300 раз по сравнению с классическим представителем макролидов – эритромицином).

ВОЗВРАЩЕНИЕ ГАРМОНИИ



Азицид
АЗИТРОМИЦИН



ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА для лечения инфекций, передающихся половым путем, вызванных хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами ^{1,2}

Высокая эффективность

- Эффективность при однократном пероральном приеме в дозе 1 г составляет 97-100% ³

Хорошая переносимость

- Возможно применение для лечения хламидийной инфекции у беременных ^{1,2}
- Применяется у детей, пожилых и пациентов с патологией печени и почек

Удобный режим дозирования

- Применение 1 раз в сутки

Доступная цена

Реклама. Рег. номер: ЛС-002491

Литература: 1. А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, Р.А. Чилова, А.И. Ищенко, В.В. Рафальский Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная терапия. Пособие для врачей. Москва, 2006. 2. Center for Disease Control and Prevention. MMWR; 2006. 3. В.И. Кисина Урогенитальный хламидиоз: оптимальная программа лечения. Concilium-medicum, том 08/ N1/2006.

ООО «ЗЕНТИВА Фарма»
119017, Москва, ул. Б. Ордынка, 40/4-604
тел. (495) 721-16-66, факс (495) 721-16-69
e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

ZENTIVA
МЫ ДЕЛАЕМ НЕОБХОДИМОЕ ДОСТУПНЫМ

всегда завершается лизисом (циркуляция возбудителя с кровью и лимфоток, персистенция, приводит к многоочаговости и преобладанию подострых и хронических форм). На стадии РТ хламидии недоступны для антител, лимфоцитов, макрофагов. Доступность этих факторов защиты возможна лишь на стадии ЭТ.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ХЛАМИДИОЗА

- Социальные факторы:
 - алкоголизм, наркомания;
 - низкий уровень жизни;
 - увеличение числа разводов.
- Демографические факторы:
 - молодые люди в возрасте 15-30 лет (хламидийная инфекция среди молодых женщин встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин этой возрастной группы);
 - снижение возраста полового созревания;
 - увеличение возраста вступления в брак.
- Экономические факторы:
 - международный туризм (в том числе секс-туры).
- Поведенческие факторы:
 - раннее начало половой жизни;
 - количество половых партнеров;
 - недавняя смена полового партнера;
 - нетрадиционные половые контакты.

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ

- Контактный – реализация половым и неполовым (контактно-бытовым) путями.
- Передача хламидий при сексуальном контакте с инфицированным больным происходит в 32-40% случаев.

- Вертикальный – антенатальным, интранатальным путями.

Восходящая хламидийная инфекция, пути передачи:

- каналикулярный – через цервикальный канал, полость матки, маточные трубы, на брюшину и органы брюшной полости;
- лимфогенный – по лимфатическим капиллярам;
- гематогенный – о чем свидетельствует наличие экстрагенитальных поражений (глотка, суставные сумки).

В распространении хламидий могут участвовать сперматозоиды, использование внутриматочных средств, различные гинекологические вмешательства.

КЛИНИКА

Классификация по МКБ-10:

- Хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта:
 - цервицит;
 - цистит;
 - уретрит;
 - вульвовагинит.
- Хламидийная инфекция органов малого таза и других мочеполовых органов:
 - эпидидимит;
 - воспалительные заболевания органов малого таза у женщин;
 - орхит.
- Хламидийная инфекция аноректальной области.
 - Хламидийный фарингит.
 - Хламидийная инфекция другой локализации.

Хламидиоз может протекать в виде острого, подострого, хронического заболевания, но на современном этапе преобладает бессимптомное течение. Так клинические симптомы отмечаются лишь в 1/3 случаев УХ:

- слизистые, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала и/или влагалища;
 - боли в нижней части живота;
 - посткоитальные и межменструальные кровянистые выделения;
 - хронические тазовые боли;
 - дизурия;
 - диспареуния.
- Помимо асимптомного течения УГХ в настоящее время отмечено увеличение частоты рецидивов УГХ. По данным различных авторов – от 2-50%.

Осложнения:

- ВЗОМТ;
- синдром Фитца-Хью Куртиса;
- бесплодие;
- внематочная беременность;
- привычное невынашивание беременности (13-25%);
- преждевременный разрыв плодного пузыря;
- преждевременные роды;
- послеродовый эндометрит;
- хориоамнионит, плацентит;
- внутриутробное инфицирование плода (8-12%), внутриутробная гибель плода;
- неудачи в попытках ЭКО.

ДИАГНОСТИКА УХ

В настоящее время не существует лабораторного метода, позволяющего избежать как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

Необходимо учитывать предел чувствительности и специфичности каждого метода. Важна комплексная лабораторная диагностика (для того, чтобы выявить возбудителя, определить стадию заболевания, обосновать необходимость назначения антибактериальных препаратов). Таким образом, золотой стандарт в настоящее время – комбинация методов с использованием сертифицированных диагностических реагентов и тест-систем.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Иммунофлюоресцентный метод – прямая, непрямая иммунофлюоресценция (ПИФ, НПИФ). ПИФ – определение антигена с использованием моноклональных антител (сокращение ложноположительных результатов) против липополисахаридов (ЛПС) или основных белков

Механизм действия азитромицина обусловлен связыванием с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки и нарушением синтеза белка. Подобно другим макролидам, азитромицин обладает в основном бактериостатическим эффектом, но благодаря способности создавать высокий уровень внутриклеточной концентрации на многие патогены, находящиеся внутри клеток, может действовать бактерицидно.

Таблица 1. Заболевания взрослых, связанные или вызванные *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma species* (Ken B. Waites, Brenda Katz, and Robert L. Schelonka)

Disease	<i>Ureaplasma</i> spp.	<i>M. hominis</i>	<i>M. genitalium</i> ^б
Male urethritis (уретрит у мужчин)	+	-	+
Prostatitis (простатит)	±	-	±
Epididymitis (эпидидимит)	±	-	-
Urinary calculi (мочевые камни)	+	-	-
Pyelonephritis (пиелонефрит)	±	+	-
Bacterial vaginosis (БВ)	±	±	-
Cervicitis (цервицит)	-	-	+
Pelvic inflammatory disease (ВЗОМТ)	-	+	+
Infertility (бесплодие)	±	-	±
Chorioamnionitis (хориоамнионит)	+	±	-
Spontaneous abortion (самопроизвольный аборт)	+	±	-
Prematurity/low birth weight (недоношенность, низкий вес при рождении)	+	-	-
Intrauterine growth retardation (неразвивающаяся беременность)	±	-	-
Extrapartum/postabortion fever (послеродовая/послеабортная лихорадка)	+	+	-
Extragenital disease (including arthritis) (экстрагенитальные заболевания, включая артриты)	+	+	+

- никаких ассоциаций или роли в развитии; + доказана роль; ± значительные ассоциации и/или точно не доказано.

наружной мембраны возбудителя. Выявляет жизнеспособные хламидии и их фрагменты. Чувствительность – 90-95%, специфичность – 98%. Регламентирован МЗ РФ.

Достоинство метода: быстрота, непосредственное определение возбудителя в небольшом объеме исследования, недостаток – ложноотрицательные результаты при гонорейно-хламидийном процессе, зависимость от человеческого фактора.

Культуральный метод – выделение жизнеспособного возбудителя на культуре клеток, обработанных различными антиметаболитами. Специфичность – до 100%, чувствительность – 80%. Референс-метод при оценке эффективности антибактериального лечения является стандартом, с которым сравнивают вновь разработанные методы диагностики.

Достоинство метода – достаточно обнаружения одной клетки с типичными цитоплазматическими включениями, определение чувствительности к антибиотикам. Недостаток – высокая стоимость, трудоемкость, возможность гибели хламидий при транспортировке.

Молекулярные методы:

– метод гибридизации нуклеиновых кислот (ДНК-зонды) – выделяют суммарную ДНК; чувствительность и специфичность – 80 и

100% соответственно; недостаток метода – высокая стоимость, риск переноса загрязнений между образцами и реагентами;

– методы амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР, ЛЦР), рибосомальная РНК амплификация (ТМА – «transcription-mediated-amplification»);

– ПЦР – многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификация) специфической области ДНК-мишени в присутствии ДНК-полимеразы; высокая и регулируемая специфичность, высокая чувствительность позволяют определять жизнеспособные и нежизнеспособные микроорганизмы.

На основании амплификационных методик разработаны мочевые тесты, довольно удобные для применения в амбулаторной практике.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Проводится со специфическими урогенитальными инфекциями, обусловленными патогенными и условно-патогенными микроорганизмами на основании клинико-лабораторных критериев.

УРЕАМИКОПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ

Хотя в мире ежегодно регистрируется около 92 млн больных урогенитальным хламидиозом, пред-

метом обсуждения на рабочем совещании специалистов различных отраслей медицины в Черногории в июне 2006 г. явилось рассмотрение роли микроорганизмов из рода микоплазм, приводящих к нарушению репродуктивной функции, как у женщин, так и у мужчин. Все большее количество данных подтверждает этиологическую роль микоплазм в развитии воспалительных процессов, как в нижнем отделе генитального тракта, так и причин ВЗОМТ (многие авторы в 1998-99 гг. не выделяли микоплазменную и уреаплазменную инфекции в структуре ВЗОМТ, однако, в современных публикациях 2003-2007 гг. есть данные о влиянии этих инфекций на эндометрий, миометрий с развитием эндометрита).

Существуют данные, доказывающие влияние уреаплазм на бесплодие, послеродовой эндометрит, хориоамнионит, самопроизвольные аборты, мертворождения, преждевременные роды, перинатальную заболеваемость и смертность, пневмонию, бактериемию, менингит, хроническую болезнь легких (бронхопальмональная дисплазия).

В случае с *M. genitalium*, отсутствие болезней и ассоциации могут отражать тот факт, что проведено недостаточно исследований с ис-

пользованием соответствующих методов диагностики, поскольку этот вид хуже диагностируется, нежели *M. hominis* и *Ureaplasma spp.*

В 2007 году выработан консенсус специалистов, занимающихся вопросами диагностики и терапии инфекций, ассоциированных с микоплазмами:

M. genitalium – патогенный микроорганизм, при выявлении – всегда этиотропное лечение. При выявлении *U. urealyticum* и *M. hominis* (условно патогенные микроорганизмы) лечение следует назначать, если нет других бактериальных/вирусных агентов:

- при наличии клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса органов мочеполовой системы;

- при предстоящих оперативных или других инвазивных лечебно-диагностических манипуляциях в области мочеполовых органов;

- при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе (невывнашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.);

- при осложненном течении настоящей беременности, предполагающим возможное инфицирование плода.

Лечение следует назначать при наличии у пациентов клинических проявлений воспалительного процесса и в том случае, если *U. urealyticum* и *M. hominis* выявляются в количестве более 10⁴ КОЕ/мл.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время в лечении урогенитальной инфекции важное место занимают макролиды, которые в субингибиторных концентрациях оказывают воздействие на следующие факторы патогена, определяющие течение инфекции:

- адгезию на эпителиальных клетках;

- образование бактериальных токсинов;

- образование экзоэнзимов;

- подвижность бактерий;

- чувствительность к бактерицидному действию крови;

- состояние ультраструктуры бактериальных клеток.

Макролиды, являясь ингибиторами синтеза белка, связываются с 50S субъединицами бактериальной рибосомы, что приводит к нарушению процессов транслокации/транспептидации и преждевременному отщеплению растущей тРНК – полипептидной цепочки. Сборка белковой молекулы прекращается.

Существенное место в эффекте макролидов занимает их воздействие на процесс клеточного иммунитета и, в частности, фагоцитоз, задача которого помочь макроорганизму различными путями препятствовать развитию инфекционного процесса. Лейкоциты (нейтрофилы, моноциты, макрофаги) способны накапливать макролиды внутри лизосом из внеклеточной среды; доставлять их из интактных тканей или из сосудистого русла к очагу воспаления и выделять антибиотики из клеток в концентрациях, достигающих значений МПК или субингибирующих.

Итог взаимодействия клеточных механизмов защиты и макролидов зависит от множества реагирующих факторов. Та часть бактериальной популяции, которая сохранила жизнеспособность под воздействием антибиотика на уровне его МПК, может повреждаться за счет снижения способности к экспрессии рассмотренных выше факторов вирулентности (экзотоксины, экзоэнзимы,

подвижность клеток и др.), что ограничивает распространение инфекции из очага на здоровые ткани. Гуморальные факторы защиты (система комплемента, специфические антитела) также вносят свой вклад в ограничение распространения процесса. Фагоцитируемые клетками, содержащими антибиотик, бактерии в большей мере подвергаются повреждению за счет предварительного воздействия макролидов и комплементсвязывающих антител. Фагосомы с бактериями при проникновении в содержащие макролиды лизосомы образуют фаголизосомы, обеспечивающие разрушение бактерий. Фармакологическая особенность – способность преодолевать клеточные мембраны и накапливаться в клетках макроорганизма, в том числе и в иммунокомпетентных клетках. Способность преодолевать клеточные мембраны и накапливаться в клетках макроорганизма, в том числе и в иммунокомпетентных клетках. Способность к внутриклеточной кумуляции, создавая при этом высокие концентрации, определяет выраженную бактерицидную активность в отношении внутриклеточных возбудителей: хламидий, микоплазм, уреоплазм, легионелл, листерий, а так же стрептококков, стафилококков, аэробных грамотрицательных микроорганизмов типа гемофильной палочки, моракселлы, бордателлы.

Азитромицин является первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов, полученным путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10-м атомами углерода. Данная структурная организация азитромицина обуславливает значительное повышение его кислотоустойчивости (в 300 раз по сравнению с классическим представителем макролидов – эритромицином).

Представителем подкласса является препарат Азицид, действующее вещество азитромицин, выпускаемый компанией Zentiva (Чехия).

Механизм действия азитромицина обусловлен связыванием с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки и нарушением синтеза белка.

Высокие концентрации азитромицина, превышающие МПК для *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и *U. urealyticum*, создаются также в секрете простаты. Уровень содержания азитромицина в цервикальном канале в первый день после приема 1 г однократно в 9,5 раза, через 7 дней – в 5,5 раза превышает его концентрацию в сыворотке крови. Отмечено накопление антибиотика и в других органах малого таза у женщин.

Подобно другим макролидам, азитромицин обладает в основном бактериостатическим эффектом, но благодаря способности создавать высокий уровень внутриклеточной концентрации на многие патогены, находящиеся внутри клеток, может действовать бактерицидно (4).

Важной фармакокинетической особенностью азитромицина является создание высоких и стабильных концентраций в тканях и органах репродуктивной системы даже при его однократном приеме. Так через 24 ч. после однократного приема азитромицина в дозе 1 г его уровень в ткани предстательной железы составляет 94 мг/л, через 48 ч. – 54 мг/л и даже через 3 нед. превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для *S. trachomatis* (6).

Высокие концентрации азитромицина, превышающие МПК для *N. gonorrhoeae*, *S. trachomatis* и *U. urealyticum*, создаются также в секрете простаты (6). Уровень содержания азитромицина в цервикальном канале в первый день после приема 1 г однократно в 9,5 раза, через 7 дней – в 5,5 раза превышает его концентрацию в сыворотке крови. Отмечено накопление антибиотика и в других органах малого таза у женщин (7).

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Неосложненный УГХ – азитромицин 1 г внутрь однократно пациентке и половым партнерам.

*Осложненный УГХ – схема пульс-терапии азитромицином (1,0 г в 1-7-14-й дни). Предложенный курс дробной терапии по 1,0 г с интервалом в 1 неделю способен «перекрыть» от 6 до 8 жизненных циклов *S. trachomatis*. Такого эффекта невозможно добиться при использовании ни одного из известных в настоящее время макролидов или тетрациклинов, применяющихся в терапии хламидиоза (4).*

Уреамикоплазменная инфекция – азитромицин 500 мг 2 раза в сутки 7 дней.

К дополнительным достоинствам азитромицина следует отнести его хорошую переносимость и низкий уровень побочных эффектов (один из самых низких среди известных для макролидов), что определяет его выбор для лечения хламидийной инфекции у беременных, так как многие другие антибиотики могут оказывать эмбрио- или тератогенный эффект и фетотоксическое действие. В руководстве CDC (2006 г.) азитромицин впервые включен в перечень рекомендуемых препаратов для лечения хламидийной инфекции у беременных.

Рекомендуемые схемы при УГХ у беременных – азитромицин 1 г внутрь однократно или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в день в течение 7 сут.

Альтернативные схемы – эритромицин основание 500 мг внутрь 4 раза в день в течение 7 сут., или эритромицин этилсукцинат 400 мг

внутри 4 раза в день в течение 14 сут., или эритромицин этилсукцинат 800 мг 4 раза в день в течение 7 сут.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Первый контроль – сразу после завершения лечения (исключая иммунологические методы диагностики возбудителей). У женщин контрольные исследования проводятся во время трех ближайших менструальных циклов. Также 3 месяца на клинико-лабораторном контроле находятся их половые партнеры.

Иммунологические методы диагностики проводят через 4 недели после окончания лечения, далее по показаниям.

Рекомендовать воздержание от половых контактов до завершения лечения и получения отрицательных результатов.

Через несколько месяцев после окончания терапии, во избежание случаев реинфекции, целесообразно повторное исследование лиц группы риска (подростки, молодые женщины).

При наличии полового контакта с больным хламидийной инфекцией в течение предшествующих 60 суток проводить обследование и лечение.

ПРОГНОЗ

При своевременном выявлении и адекватном лечении – благоприятный. 

Литература

- Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports August 4, 2006 / Vol. 55 / №. RR-11.
- Jeffrey F. Peipert, Genital Chlamydial Infections, NEJM, 2003, 15
- Lau C.-Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital Chlamydial infections: A meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis 2002; 29: 497-502.
- Wiesenfeld H.C., Hillier S.L. et al. Genital Infections and endometritis. Obstet Gynecol, 2002, Sep; 100(3): 456-63.
- LeBel M., Gregoire M., Vallee F. et al. Prostate tissue concentrations following a single 1 gm dose of azithromycin. The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon 1996; Abstr. 4-15.
- LeBel M., Bisson S., Allard S. et al. Prostatic fluid and ejaculate penetration of single 1 g dose azithromycin. The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Venice, 1994; Abstr. 201.
- Worm A.-M., Osterling A. Azithromycin levels in cervical mucous and plasma after a single oral dose. The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Venice, 1994; Abstr. 200.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Методические рекомендации, М., 2005, 32 с.
- Аковбян В.А. Урогенитальная инфекция: 25 лет спустя. ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. М., 2005.
- Баткаев Э.А. Этиотропная терапия урогенитального хламидиоза // Клиническая дерматология и венерология. 2003. № 3, с. 13-19.
- Бочкарев Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции. Институт аллергологии и клинической иммунологии. Клинические лекции. М. 2005, 10с.
- Кубанова А.А., Кисина В.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей. Том VIII. М., 2005, с. 542-565.
- Хантер Хансфилд. Заболевания, передающиеся половым путем. Цветной атлас-справочник, М., Бином, 2004, 293 с.
- Якубович А.И., Корепанов А.Р. Урогенитальный хламидиоз. Иркутск. 2007, 108 с.
- Honeybourne et al. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 63-66.
- Morrisey et al. Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 33-37.
- Карпов О.И. Кларитромицин замедленного высвобождения: фармакоэпидемиологическая парадигма. Клиническая лекция.
- Самсыгина Г.А. Макролиды и фагоцитоз// Антибиотики и химиотерапия. 1999. № 2, с. 33-36.
- Сазыкин Ю.О. Современные пути поиска новых антибактериальных агентов: предложения и дискуссии // Антибиотики и химиотерапия. 1998, № 12, с. 4-7.