

Рациональные подходы к антибиотикотерапии урогенитальных инфекций

Выступления ведущих российских специалистов в области гинекологии и дерматовенерологии были посвящены вопросам диагностики и лечения воспалительных заболеваний урогенитального тракта, а также эффективности и безопасности антибиотикотерапии при этих заболеваниях.



Профессор
Н.М. Подзолкова

По мнению д.м.н., профессора Российской медицинской академии последипломного образования Натальи Михайловны ПОДЗОЛКОВОЙ, актуальность проблемы лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) обусловлена высокой распространенностью, а также тяжестью осложнений. По данным эпидемиологических исследований, число впервые выявленных ВЗОМТ в Российской Федерации составляет около 2 млн новых случаев в год, а в США – 800 тыс. случаев. На лечение ВЗОМТ и их последствий затрачивается более 2 млрд долларов США в год, без учета расходов на хламидийную, го-

Терапия воспалительных заболеваний органов малого таза на амбулаторном и госпитальном этапах: от стандартов к реальной клинической практике

нококковую инфекцию, а также атипичные и субклинические формы заболевания («немного» сальпингита).

Воспалительные заболевания могут перейти в хроническую форму, осложниться синдромом хронической тазовой боли, внематочной беременностью, бесплодием. Наиболее значимой остается проблема формирования трубно-перитонеального бесплодия вследствие перенесенных ВЗОМТ.

На сегодняшний день подтверждена полимикробная этиология ВЗОМТ с преобладанием возбудителей, передаваемых половым путем: *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%), *Chlamydia trachomatis* (25–30%), аэробно-анаэробных ассоциаций (25–60%). Как правило, патогенные или условно-патогенные бактерии распространяются восходящим путем: через канал шейки матки по поверхности эндометрия на маточные трубы и яичники.

Женщины с подозрением на ВЗОМТ могут жаловаться на абдоминальную боль, выделения из половых путей, межмен-

струальное и посткоитальное кровотечение, повышение температуры тела, учащенное мочеиспускание, боль в пояснице, тошноту и рвоту.

Минимальными критериями при постановке диагноза ВЗОМТ являются боль внизу живота и болезненность придатков матки при пальпации или тракциях за шейку матки. К дополнительным критериям относятся такие факторы, как температура тела выше 38 °С, патологические выделения из половых путей, увеличение скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка, лейкоцитоз, рост бактерий при посеве отделяемого из цервикального канала. При этом необходимо помнить, что показатели концентрации С-реактивного белка в крови могут держаться на определенном уровне длительный период времени. Максимальной специфичностью при дифференциальной диагностике ВЗОМТ обладают данные ультразвукового исследования органов малого таза и лапароскопии. Вероятность постановки неправильного диагноза достига-

Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

ет 20%¹. Во избежание ошибок при постановке диагноза в сложных случаях, например при тубоовариальном абсцессе, можно провести компьютерную томографию.

ВЗОМТ легкого и среднетяжелого течения требуют лечения в амбулаторных условиях пероральными антибиотиками. При тяжелом течении ВЗОМТ показаны постельный режим и курс антибиотиков внутривенно. На пероральный прием антибиотиков переходят через 24 часа после стабилизации состояния. Оптимальная длительность антибиотикотерапии окончательно не установлена, однако в большинстве исследований она составляет 14 дней.

Антибактериальная терапия ВЗОМТ назначается эмпирически, сразу после постановки диагноза для предупреждения отдаленных последствий ВЗОМТ. При выборе режима антибиотикотерапии нужно учитывать такие факторы, как данные антимикробной резистентности, доступ-

ность и стоимость препаратов, предпочтения пациентов. Антимикробные препараты должны перекрывать спектр наиболее вероятных возбудителей ВЗОМТ и быть активными в отношении *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* в связи с невозможностью исключения их этиологической роли при рутинном обследовании. Преимущество имеют препараты с антианаэробной активностью.

В российских рекомендациях 2014 г. в качестве основного режима терапии пациенткам с ВЗОМТ предлагается использовать комбинацию «амоксциллин + клавулановая кислота» (Флемоклав Соллютаб®) и доксициклина моногидрат (Юнидокс Соллютаб®)². При хламидийной инфекции доксициклин (0,1 г два раза в сутки в течение семи дней) достоверно превосходит азитромицин (1 г однократно) по микробиологической эффективности³. Современный препарат доксициклина в виде нейтральной

Современный препарат доксициклина в виде нейтральной соли моногидрата (Юнидокс Соллютаб®) в отличие от доксициклина гидрохлорида лучше переносится и не раздражает пищевод

соли моногидрата (Юнидокс Соллютаб®) в отличие от доксициклина гидрохлорида лучше переносится и не раздражает пищевод. Профессор Н.М. Подзолкова отметила, что доксициклин активен в отношении большинства внутриклеточных возбудителей. Микробиологическая эффективность доксициклина доказана в многочисленных исследованиях. Юнидокс Соллютаб® отличается хорошей переносимостью и благодаря нейтральной соли моногидрата не вызывает развитие язв пищевода по сравнению с доксициклином гидрохлоридом.

Современные методы диагностики и лечения вагиноза/вагинита

Руководитель лаборатории микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Алевтина Михайловна САВИЧЕВА акцентировала внимание слушателей на особенностях микробиоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста и современных методах лечения вагиноза.

Микробиоценоз влагалища – чрезвычайно динамичная среда, видовой состав и количество бактерий зависят от множества факторов. Нормальная микрофлора влагалища здоровой

женщины репродуктивного возраста представлена преимущественно видами *Lactobacillus* spp. К наиболее распространенным видам *Lactobacillus* относятся *Lactobacillus crispatus*, способствующие стабильности нормальной микрофлоры, и *Lactobacillus iners*, которые часто встречаются как при нормальном микробиоценозе, так и при бактериальном вагинозе. В отношении *Lactobacillus gasseri* и *Lactobacillus jensenii* данные противоречивы. В формировании вагинальной микробиоты также принимают участие много видов условно-патогенных, облигатно-анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов.



Профессор А.М. Савичева

Важную роль в микробиоценозе влагалища играют гормоны – эстрогены, отвечающие за созревание эпителия.

Здоровая вагинальная экосистема – это неповрежденный эпите-

¹ Wiesenfeld H.C., Sweet R.L., Ness R. et al. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease // Sex. Transm. Dis. 2005. Vol. 32. № 7. P. 400–405.

² Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Престо, 2014.

³ Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолина Л.А. Ведущая роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013. № 4. С. 3–9.

лий, лактобациллярная микрофлора, эффективный иммунный ответ. Повреждение эпителия, снижение количественного содержания *Lactobacillus* spp. ведут к диссеминации во влагалище других микроорганизмов. Уменьшение количества *Lactobacillus* spp. в зависимости от вагинального климата при аэробной среде приводит к аэробному вагиниту, анаэробной – бактериальному вагинозу.

Считается, что при бактериальном вагинозе из-за снижения количества лактобацилл уменьшается уровень молочной кислоты и перекиси водорода, которые они продуцируют, среда становится более щелочной и начинается избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, анаэробов типа *Prevotella* spp. При этом у пациенток признаки воспаления во влагалище отсутствуют: уровень лейкоцитов в анализах крови в норме, нет жалоб на боли, зуд, проявления диспареунии и гиперемии влагалища.

Бактериальный вагиноз ассоциирован с целым рядом осложнений беременности, включая ранние и поздние выкидыши, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, низкую массу плода, амнионит, хориоамнионит, послеродовые инфекции. Согласно данным литературы, лечение бактериального вагиноза у беременных необходимо начинать как можно раньше, по меньшей мере до 20-й недели беременности⁴.

Диагностика бактериального вагиноза включает клиническое (метод Амсея, метод Халлена) и лабораторное исследования с помощью микроскопии окрашенных по Граму препаратов (метод Нуджента, метод Хэя – Айсона и др.). Диагностическими критериями бактериального вагиноза являются

полная или частичная замена лактобацилл смешанной кокковой и/или изогнутой палочковидной флорой и наличие «ключевых» клеток. Не рекомендуется использовать культуральную диагностику, метод амплификации нуклеиновых кислот, а также методы определения антигена в диагностике бактериального вагиноза ввиду их низкой чувствительности и специфичности.

Существуют молекулярные методы оценки микробиоценоза влагалища. В нашей стране успешно применяют достоверные диагностические системы Фемофлор и Флороценоз для определения состояния биоценоза влагалища количественно и в процентном соотношении относительно общей бактериальной массы.

Согласно европейским стандартам диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), терапия при бактериальном вагинозе назначается в трех случаях⁵. Во-первых, при наличии жалоб и симптомов заболевания, во-вторых, у беременных с отягощенным акушерским анамнезом даже в отсутствие клинических проявлений, в-третьих, в период подготовки к оперативным вмешательствам. Следует подчеркнуть, что при наличии признаков бактериального вагиноза по результатам микроскопии, но в отсутствие жалоб лечение не показано.

Лечение бактериального вагиноза рекомендуется проводить в два этапа. Первый этап – это деконтаминация слизистой вагинального биотопа (антибактериальные препараты), а второй этап – восстановление колонизационной резистентности и эубиоза влагалища. При аэробном вагините следует назначать такие классы препаратов, как пенициллины (амоксциллин), макролиды (джозамицин), доксициклины, тетрациклины и т.д.

Профессор А.М. Савичева представила данные исследования, в котором оценивали эффективность антибактериальной терапии при бактериальном вагинозе и аэробном вагините. Было обследовано 157 пациенток с жалобами на выделения из влагалища. У 47% состояние микробиоценоза влагалища было в норме, у 13% отмечен дефицит лактобацилл, у 17% – кандидозный вульвовагинит. Таким образом, в исследование вошли 22 женщины с бактериальным вагинозом и 15 женщин с аэробным вагинитом (вульвовагинитом). Эти пациентки получали препарат Флемоклав Солютаб® по одной таблетке два раза в день в течение семи дней. Флемоклав Солютаб® – это антибиотик широкого спектра действия, комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты – ингибитора бета-лактамаза (875 + 125 мг). При выявлении микоплазм или уреоплазм больным назначали Вильпрафен® (джозамицин) по 500 мг три раза в день в течение десяти дней. При этом был возможен совместный прием Флемоклава Солютаба и Вильпрафена. Состояние женщин оценивалось в динамике – до начала исследования, на восьмой – десятый день после начала терапии и через месяц после ее окончания. После лечения симптоматика практически исчезла, отмечалась положительная динамика состояния микрофлоры влагалища. У части пациенток на фоне приема системных антибиотиков число лактобацилл незначительно снизилось, однако не достигло критических значений. Исследователями сделан вывод, что при неспецифических вульвовагинитах и бактериальном вагинозе оправдано назначение амоксициллина клавуланата, при необходимости в сочетании с джозамицином.

⁴ Donders G.G., Bellen G., Mendling W. Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness // Gynecol. Obstet. Invest. 2010. Vol. 70. № 4. P. 306–321.

⁵ Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медицинская литература, 2003.

Микоплазменная инфекция в гинекологии: спорные вопросы

Вопросам роли урогенитальной мико- и уреоплазменной инфекций в развитии ВЗОМТ посвятил свой доклад профессор Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., врач-дерматовенеролог Алексей Алексеевич ХРЯНИН.

Известно, что микоплазмы обладают рядом уникальных свойств. В отличие от подавляющего большинства других бактерий с маленькими геномами микоплазмы не являются облигатными внутриклеточными паразитами. Они могут жить вне эукариотических клеток-хозяев, поскольку не энергозависимы от них. Микоплазмы имеют однофазовый жизненный цикл, как у типичных бактерий, и таксономически относятся к грамположительным бактериям. От других бактерий они отличаются отсутствием плотной клеточной стенки, выраженным полиморфизмом, мельчайшими размерами репродуцирующих частиц и способностью проходить через бактериальные фильтры. В отличие от вирусов микоплазмы растут на бесклеточных питательных средах, имеют в своем составе ДНК и РНК, способны метаболизировать ряд субстратов и обладают чувствительностью к некоторым антибиотикам.

Колонизация генитального тракта уреоплазмами и микоплазмами происходит после первого полового контакта и возрастает по мере увеличения числа половых партнеров. При этом *Ureaplasma urealyticum* обнаруживается в два раза чаще, чем *Mycoplasma hominis*.

Какова клиническая значимость урогенитального микоплазмоза и уреоплазмоза? Вопрос о значении микоплазм как моновозбудителя патологических процессов на сегодняшний день окончательно

не решен. Уреоплазмы и другие микоплазмы описываются как «микроорганизмы на службе у болезни». Точных доказательств их этиологической роли при многих предположительно связанных с ними заболеваниях пока не получено.

Так, в настоящее время нет достаточно данных о причинной связи *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* с рецидивирующими спонтанными абортами и невынашиванием беременности. Однако эти возбудители ассоциированы с инфекциями урогенитального тракта (уретритами, цервицитами, циститами, бактериальным вагинозом) и могут быть этиологическим фактором в послеродовых инфекциях у матерей и новорожденных.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (2006) на основании результатов исследований подтверждают, что уреоплазмы, в частности *Ureaplasma urealyticum*, могут быть причиной развития неспецифических негонококковых уретритов у мужчин и ВЗОМТ.

В ряде исследований показана роль микоплазм и уреоплазм в развитии инфекций нижних отделов половых путей у женщин, а также возможная связь микоплазменной инфекции с плацентарной недостаточностью. В 20% случаев ранних преждевременных родов (23–32 недели беременности) у новорожденных обнаруживают бактериемию, вызванную генитальными микоплазмами^{6,7}.

В отечественных и зарубежных публикациях показано, что *Mycoplasma genitalium* является этиологическим фактором цервицитов и уретритов. В последние годы все чаще подчеркивается значение *Mycoplasma genitalium* в этиологии ВЗОМТ. В исследовании с участием 125 женщин с острыми ВЗОМТ в 22% случаев была обнару-



Профессор
А.А. Хрянин

жена *Mycoplasma genitalium* и только в 14% случаев *Chlamydia trachomatis* и 7% случаев *Neisseria gonorrhoeae*⁸. В ряде других исследований показано, что *Mycoplasma genitalium* играет важную роль в патогенезе ВЗОМТ независимо от наличия гонококковой и хламидийной инфекции. Поэтому не следует недооценивать микоплазменную инфекцию при лечении воспалительных заболеваний малого таза у женщин⁹.

Таким образом, если *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* считаются условно-патогенными, то *Mycoplasma genitalium* признан патогенным микроорганизмом. Пациенток из группы риска развития ВЗОМТ и их осложнений при отягощенном акушерском анамнезе необходимо обследовать на наличие *Mycoplasma genitalium* даже в отсутствие симптоматики. Показанием к обследованию на *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis* является наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса в области урогенитального тракта при отсутствии патогенных возбудителей. Необходимо проведение культурального исследования – выделение и идентификация *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis* с использованием методики количественного определения.

⁶ Patel M.A., Nyirjesy P. Role of Mycoplasma and Ureaplasma species in female lower genital tract infections // Curr. Infect. Dis. Rep. 2010. Vol. 12. № 6. P. 417–422.

⁷ Romero R., Garite T.J. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital Mycoplasmas // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. № 1. P. 1–3.

⁸ Wiesenfeld H.C. Much is still unknown about cervicitis of unknown etiology // Sex. Transm. Dis. 2013. Vol. 40. № 5. P. 386–387.

⁹ De Francesco M.A., 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. Vol. 19. № 4. P. 621–627.

Какова должна быть тактика врача при обнаружении в мочеполовых путях микоплазм? Если лабораторно подтвержденное наличие *Mycoplasma genitalium* – это абсолютное показание к назначению антибиотиков, то при выявлении *Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma* spp. лечение даже в отсутствие клинических признаков воспалительного процесса должны пройти доноры спермы, лица с диагнозом «бесплодие», женщины с невынашиванием беременности и перинатальными потерями в анамнезе. В остальных случаях терапия с целью эрадикации *Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma* spp. показана в случае клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса и при отсутствии других, более вероятных возбудителей, таких как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*. Обязательными условиями проведения терапии также являются количество возбудителя > 10⁴ КОЕ/мл, предсто-

ящие оперативные вмешательства, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложненное течение текущей беременности. Половые партнеры лиц, инфицированных уреоплазмой и микоплазмой, подлежат лечению только при наличии у них клинической симптоматики и лабораторных признаков воспалительного процесса.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями, схема лечения урогенитальных заболеваний, вызванных *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp., включает применение доксициклина моногидрата (Юнидокс Соллютаб®) в дозе 100 мг два раза в сутки или джозамицина (Вильпрафен®) по 500 мг три раза в сутки в течение десяти дней. Следует отметить, что Вильпрафен® – это единственный макролид, не имеющий дженериков (оригинальный препарат).

Беременным, особенно с отягощенным акушерским анамнезом и ус-

тановленной массивной микоплазменной колонизацией влагалища, назначается джозамицин (Вильпрафен®) в дозе 500 мг три раза в день в течение десяти дней.

Mycoplasma genitalium – абсолютный патоген – требует обязательной эрадикации независимо от наличия симптомов. При выявлении уреоплазм необходимо отличать *Ureaplasma urealyticum* (условно-патогенный микроорганизм) и *Ureaplasma parvum* (нормальная флора). При наличии воспаления мочеполовых органов при отсутствии других этиологических агентов, кроме *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, следует устранить эту инфекцию. К самым активным антибактериальным препаратам для элиминации всех видов генитальных микоплазм из класса макролидов относится джозамицин, из класса тетрациклинов – доксициклин. При лечении микоплазменной инфекции у беременных препаратом выбора является джозамицин.

Заключение

В ходе симпозиума были предложены схемы рациональной антибактериальной терапии урогенитальных инфекций с учетом международных и отечественных рекомендаций. Кроме того, привлекло внимание внимание уровень антибактериальной резистентности, клинически подтвержденные эффективность и безопасность препаратов. Были отмечены преимущества применения комбинированного препарата амоксициллина и клавулановой кислоты (Флемоклав Соллютаб®), доксициклина моногидрата (Юнидокс Соллютаб®), джозамицина (Вильпрафен®).

Флемоклав Соллютаб® представляет собой комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты – ингибитора бета-лактамаз. Препарат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Уникальная лекарственная форма Соллютаб® обеспечивает лучшую

переносимость и более высокую биодоступность препарата по сравнению с другими амоксициллинами клавуланатами.

Юнидокс Соллютаб® (доксициклина моногидрат) – антибиотик широкого спектра действия из группы тетрациклинов. Препарат активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Он используется при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами. Препарат широко используется при инфекциях мочеполовой системы, в том числе ИППП, цистите, пиелонефрите, уретрите, уретроцистите, урогенитальном микоплазмозе, в составе комбинированной терапии при эндометрите, эндцервиците и салпингоофорите.

Вильпрафен® (джозамицин) – антибиотик класса макролидов. По данным исследований, бактериостатическая активность джо-

замицина обусловлена ингибированием синтеза белка бактерий. В отличие от большинства других макролидов джозамицин наряду с хорошим проникновением внутрь клеток создает и высокие концентрации в сыворотке крови, что имеет большое значение при системном проявлении инфекции. Джозамицин высоко активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов, грамположительных бактерий, грамотрицательных бактерий, а также некоторых анаэробных бактерий. Резистентность к джозамицину развивается реже, чем к другим антибиотикам из группы макролидов. Вильпрафен® обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, которые могут способствовать усилению терапевтического эффекта при ВЗОМТ. Согласно международным рекомендациям, Вильпрафен® разрешено во время беременности и в период грудного вскармливания. Более того, джозамицин признан препаратом выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных. ❧