Современные возможности терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта негонококковой этиологии у женщин

О.И. ЛЕТЯЕВА[1], О.А. ГИЗИНГЕР[2], О.Р. ЗИГАНШИН[1]

[1]ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия; [2]НИИ иммунологии ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия

Current approaches to the treatment of inflammatory diseases of the urogenital tract of non-gonococcal etiology in women

O.I. LETYAEVA, O.A. GIZINGER, O.R. ZIGANSHIN

State educational institution of higher professional education Chelyabinsk State Medical Academy; Research Institute of Immunology

Ключевые слова: сочетанные инфекции урогенитального тракта, Сафоцид, эффективность терапии.

Key words: combined infections of the urogenital tract, Safocid, therapeutic efficiency.

В структуре воспалительных заболеваний урогенитального тракта преобладают негонококковые поражения [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, этиологическим агентом, вызывающим воспалительные заболевания урогенитального тракта женщин, в 27—30% случаев является *Chlamydia trachomatis* [1, 3—5]. В мире ежегодно регистрируется до 89 млн больных урогенитальным хламидиозом [3, 4]. В 70% случаев хламидии сочетаются с гонококками, гарднереллами, микоплазмами, вирусами, а также условно-патогенной флорой половых путей [1, 2, 6, 7]. Частота встречаемости микоплазменной инфекции составляет 20—40%, урогенитального трихомониаза — 15—27%, бактериального вагиноза — до 24% среди здоровых небеременных женщин и 30—60% при патологических состояниях [2, 4—6, 8, 9]. Вульвовагинальные кандидозы (ВВК) составляют от 10—15 до 40—45% инфекционных поражений вульвы и влагалища. И в 85—90% случаев причиной ВВК является *Candida albicans* [10]. При этом преобладают полимикробные ассоциации. Часто развитие и утяжеление состояния вызвано условно-патогенной микрофлорой. Одной из особенностей метаморфозы инфекционно-воспалительных заболеваний является склонность к торпидному течению, что может быть связано с низкой реактивностью макроорганизма [5, 11]. При изобилии лекарственных препаратов безопасность и эффективность многих из них с точки зрения доказательной медицины остается весьма сомнительной [12]. При этом по многим нозологиям нет четких протоколов ведения больных, да и невозможно в одном протоколе обобщить все возможные клинические случаи. Все это определяет поиск эффективных и безопасных препаратов для лечения и профилактики воспалительных заболеваний урогенитального тракта негонококковой природы.

Согласно современным руководствам [8], препаратами выбора для лечения урогенитального трихомониаза, бактериального вагиноза являются препараты нитро-5-имидазолов. На основе ядра имидазола созданы препараты с улучшенными фармакокинетическими параметрами (секнидазол, орнидазол и др.). Секнидазол более предпочтителен ввиду длительного сохранения в крови в активных концентрациях и длительного периода полураспада, равного 19 ч (период полураспада тинидазола — 12 ч, орнидазола — 14 ч). Существует немало препаратов для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции, но в настоящее время азитромицин — единственный макролидный антибиотик, включенный в рекомендуемые схемы лечения урогенитальной хламидийной инфекции ведущими мировыми организациями, имеющий высочайший уровень убедительности доказательств [12]. Из широкого спектра антимикотиков, применяемых для лечения ВВК, хорошо зарекомендовали себя препараты класса триазольных соединений и содержащие флукона-

© Коллектив авторов, 2011

Klin Dermatol Venerol 2011;4:95

[1]e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru
e[2]-mail: ogizinger@gmail.com

зол. При первичном эпизоде флуконазол применяют однократно в дозе 150 мг [9]. Препарат *Сафоцид* является уникальным, так как содержит в одном блистере секнидазол (2,0 г), азитромицин (1,0 г), флуконазол (150 мг), что позволяет одновременно воздействовать на все этиологические агенты [13—15].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность комплексного препарата *Сафоцид* при однократном применении у пациенток с неосложненными формами сочетанных инфекций негонококковой этиологии.

Материал и методы

Для решения поставленных задач за период с 2008 по 2010 г. было проведено рандомизированное клинико-микробиологическое иммунологическое обследование 68 женщин репродуктивного возраста (средний возраст 29,3±0,4 года). Исследование было открытым, краткосрочным, проспективным, простым «слепым». Материалом служили соскобы из уретры и цервикального канала. План исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, 2000 г.; Вашингтон, октябрь 2002 г.). Критериями включения являлись наличие клинической картины поражения нижнего отдела урогенитального тракта, длительность заболевания от 2 сут до 1 мес (по анамнестическим данным), наличие смешанной инфекции, согласие пациентки на участие в исследовании. Критериями исключения были тяжелая соматическая патология, наличие ВИЧ, папилломавирусной, герпетической и цитомегаловирусной инфекции, беременность, лактация, несогласие пациентки на участие в исследовании.

Все пациентки проходили обследование, включавшее осмотр врача, лабораторные методы исследования: микроскопию, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), определение качественного и количественного состава условно-патогенной микрофлоры, исследование факторов клеточного звена местного иммунитета.

При обследовании мочеполовых органов оценивали состояние слизистой оболочки и кожи преддверия влагалища, наружного отверстия уретры, наличие свободных выделений, их цвет, характер, а также состояние слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Всем пациенткам проводили микробиологическое исследование на наличие гонореи и трихомонад согласно методическим рекомендациям МЗ РФ «Стандартизация медицинской помощи больным гонококковой инфекцией» (Приказ №176 от 28.02.05) и Положения МЗ РФ «О мерах по предупреждению распространения заболеваний, передаваемых половым путем» (Приказ №291 от 30.07.01). Микроскопии подвергались нативные, а также окрашенные по Граму и метиленовым синим мазки. Для установления диагноза «бактериальный вагиноз» использовали критерии Amsel (положительный аминный тест, наличие гомогенных выделений, адгезированных на стенках влагалища, pH более 7, наличие «ключевых клеток» в мазке). В лаборатории производился посев по методу Lindsey (1982). На кровяном, солевом агаре, среде ДИФ определяли стафилококки, энтерококки, коринебактерии. На 5% кровяном агаре и среде Сабуро подсчитывали колонии дрожжеподобных грибов. Диагностическим считался титр 10^3 КОЕ/мл и более. Для определения бифидофлоры использовали среду Блаурокка. Посев проводился из разведения 10^2—10^3—10^5—10^6. Идентификацию микроорганизмов проводили на тест-системах Lachema (Брно, Чешская республика), Micro-La-test, STREPTOtest, ENTEROtest 1, 2. Результаты учитывали с помощью бактериологического анализатора IEMS. Материалом для исследования местного иммунитета репродуктивного тракта служила цервикальная слизь, которую брали с помощью специальной градуированной пипетки, помещали в 1,0 мл физиологического раствора или среды 199 и тщательно суспензировали. Общее количество и долю жизнеспособных лейкоцитов определяли с помощью трипанового синего. Способность нейтрофилов к фагоцитозу определяли на модели поглощения частиц латекса. Для этого 0,2 мл суспензии этих клеток смешивали с 0,02 мл взвеси латекса диаметром 1,7 мкм (10 частиц/мл), полученного из ВНИИ синтетического каучука (Ст-Петербург). Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма проводили с помощью НСТ-тест. Параллельно определяли способность нейтрофилов отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса. Также рассчитывали функциональный резерв нейтрофилов. Число лизосом в цитоплазме фагоцитов исследовали с использованием прижизненного окрашивания акридиновым оранжевым, которое проводили в суспензии нейтрофилов. Для этого 0,2 мл взвеси нейтрофилов в физиологическом растворе смешивали с 0,02 мл раствора акридинового оранжевого в концентрации 2 мкг/мл. После 30-минутной инкубации при 37 °С каплю взвеси помещали на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и под иммерсией исследовали в потоке синефиолетового света люминесцентного микроскопа. Результаты выражали в процентах нейтрофилов, содержащих лизосомы.

В ходе лабораторного исследования выявлены сочетания разных видов возбудителей: у 18 женщин — *C. trachomatis*+*C. albicans*+ *U. urealyticum*, у 27 пациенток — неспецифические заболевания, ассоциированные с микоплазмами + бактериальный вагиноз + *C. albicans*, у 23 пациенток — с неспецифиче-

скими урогенитальными заболеваниями (бактериальным вагинозом, кандидозом, выявленными в значительных титрах *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*). С учетом того, что при выявленных заболеваниях мы не установили статистически значимых отличий в клинико-лабораторной картине и лечение предполагало воздействие на все виды возбудителей, рандомизация на группы происходила следующим образом. 1-ю группу составили 38 женщин, получавших комплексный препарат *Сафоцид* в режиме однократного приема, во 2-ю — 30 женщин, которые получали лечение по базисной схеме, включавшей азитромицин (1 г однократно), метронидазол (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед), флуконазол (150 мг однократно). Группу сравнения составили 50 практически здоровых женщин 17—35 лет, отобранных при профилактических осмотрах. Препарат *Сафоцид* обладает терапевтической эффективностью в отношении широкого спектра возбудителей негонококковых инфекций, включая *C. trachomatis* и грибы рода *Candida*.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением среднего арифметического значения и его стандартной ошибки ($M \pm m$). Для каждого показателя проверяли статистическую гипотезу о нормальности распределения данных по критерию χ^2 и Колмогорова—Смирнова о равенстве дисперсий. При нормальном распределении о достоверности различий средних величин судили по критерию Стьюдента (t). Если условия нормальности распределения не выполнялись, применяли непараметрический критерий Манна—Уитни. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с помощью программы Statistica.

Результаты и обсуждение

Клинически остро процесс протекал у 88,2% обследованных. В 11,8% случаев преобладало подострое, торпидное течение заболевания. Пациенток с острыми формами урогенитальной инфекции нижнего отдела мочеполового тракта достоверно чаще беспокоили выделения из половых путей, диспареуния, зуд гениталий умеренной интенсивности, а также рези при мочеиспускании.

Выделения из половых путей отмечены у всех женщин. Количество патологического отделяемого, как правило, было значительным, гнойным, либо мутным с большим содержанием слизи. У пациенток с преобладанием анаэробной флоры была выражена адгезия к стенкам влагалища и отмечался «рыбный» запах разной интенсивности. У 89,7% женщин выявлен острый цервицит, что проявлялось резкой гиперемией, гипертрофией цилиндрического эпителия, обильным слизистым отделяемым. В 58,8% случаев выявлен уретрит: наружное отверстие мочеиспускательного канала было гиперемировано, отечно, при массаже стенка уретры пастозна, умеренно болезненна, выделения мутные, густые, в умеренном количестве. По данным микробиологических исследований, установлен рост условно-патогенной флоры — *E. coli*, *St. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *C. albicans*, средний титр составлял 10^5—10^7 КОЕ/мл.

Нейтрофильные гранулоциты играют важную роль в защите репродуктивного тракта от инфекции и являются компонентом неспецифического звена иммунной системы, индикатором воспалительного процесса репродуктивного тракта. У пациенток с урогенитальными инфекциями отмечено повышение общего количества лейкоцитов, увеличение числа жизнеспособных клеток, лизосомальной активности, снижение активности и интенсивности фагоцитоза. При этом повышалась НСТ спонтанная и индуцированная реакция, и происходило снижение функционального резерва нейтрофилов.

Нами проведена оценка эффективности терапии препаратом *Сафоцид* на основании контроля этиологической излеченности с помощью методов лабораторной диагностики (через 10 дней после завершения антибиотикотерапии и через 1 мес после первого контроля). Критериями излеченности были отрицательные результаты лабораторного исследования, выполненные методом ПЦР, восстановление микробиоценоза и нормализация факторов мукозального иммунитета.

Через 10 дней после окончания лечения жалобы на патологические выделения, зуд гениталий предъявляли лишь 3 (7,8%) пациентки, использовавшие *Сафоцид*, и 7 (23,3%) женщин, получавших базисное лечение. В клинической картине цервицит, слизистые выделения в значительном количестве выявлены у 6 (15,7%) женщин, пролеченных *Сафоцидом*, при микроскопии мазка у них отмечено повышенное число нейтрофильных гранулоцитов (до 15 в поле зрения). При исследовании микробного пейзажа шейки матки пациенток после лечения препаратом *Сафоцид* выявлено 2—3 вида микроорганизмов; у 18,4% пациенток средний титр бактерий превышал пороговое значение. *C. albicans* выявлены в титре 10^4—10^5 КОЕ/мл у 2 (5,2%) женщин. Лактобактерии выявлялись в титре 10^4 КОЕ/мл. Этиологическая излеченность составила 89,5%. В группе женщин, получавших базисное лечение, в 26,6% случаев отмечались явления цервицита, в 16,6% — уретрита, повышенное количество лейкоцитов в мазке выявлено у 10 (33,3%) пациенток. При микробиологическом исследовании установлен повышенный титр условно-патогенных бактерий и частота их выявления у 30,0% женщин. Средний титр лактобактерий составил 10^3 КОЕ/мл, этиологическая излеченность — 83,3%. Пациентки, пролеченные *Сафоцидом*, не предъявляли жалоб на побочные эффекты, в то время как женщины, лечившиеся по базисной схеме,

отмечали тошноту, металлический привкус во рту, диспепсию в 16,6% случаев.

При проведении второго контрольного обследования через 1 мес после первого у пациенток, при лечении которых использовался *Сафоцид*, отсутствовали жалобы и клинические проявления, элиминация этиологического агента была достигнута в 37 (97,7%) случаях. В группе сравнения у 4 (13,3%) пациенток сохранялись жалобы на выделения, умеренный зуд половых органов, выявлен цервицит, а элиминация возбудителя составила 90,0%.

При оценке микробного пейзажа шейки матки пациенток, получавших лечение препаратом *Сафоцид,* выявлено восстановление микробиоценоза: титр лактобактерий составил 10^6 КОЕ/мл, условнопатогенных микроорганизмов было не более 2 в ассоциации, средний титр не превысил пороговое значение ни у одной женщины. У пациенток, лечившихся с использованием базисной схемы, наметилась тенденция к восстановлению микробиоценоза, однако в 20% случаев средний титр был значительно выше нормы.

Результаты сравнительного анализа микробного пейзажа у пациенток, полеченных с использованием *Сафоцида* и получавших базисную терапию, представлены в табл. 1.

В исследовании продемонстрировано уменьшение общего числа лейкоцитов у всех женщин, принимавших *Сафоцид*, в то время как у 7 (23,3%) пациенток, лечившихся по базисной схеме, количество лейкоцитов оставалось повышенным.

После использования *Сафоцида* существенно уменьшилось число жизнеспособных лейкоцитов как по сравнению с уровнем до начала терапии, так и с показателями у пациенток, получавших базисную терапию. При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов цервикального секрета по их способности поглощать микросферы латекса установлено, что у больных с урогенитальной инфекцией активность и интенсивность фагоцитоза были

Таблица 1. **Состояние микробиоценоза цервикального канала у больных с инфекцией нижнего отдела мочеполового тракта до и после лечения (10^4 КОЕ/мл)**

Показатель	Здоровые (n=50)	Больные с инфекцией мочеполового тракта		
		до лечения (n=68)	после лечения *Сафоцидом* (n=38)	после базисной терапии (n=30)
St. epidermidis	0.02±0,01	6,42±3,1*	0,63±0,12	1,81±0,06$^+$
St. saprophyticus	0,02±0,01	2,57±1,98*	0,22±0,08	2,14±1,2$^+$
E. fecalis	0,01±0,00	87,8±60,01*	0,04 ±0.01	0,55±0,18$^+$
E. coli	0,01±0,00	140,4±90,3*	0,01±0,0	4,18±1,11$^+$
Enteroccoccus. spp.	0	30,54±0,11*	0,01±0,0	2,14±1,88$^+$
E. durans	0,01±0,00	6,98±6,21*	0,07±0,0	0,7±0,19$^+$
Streptoccocus spp.	0,01±0,00	0,69±0,31*	0,15±0,12	2,08±1,14$^+$
C. albicans	0	6,47±0,45*	0,5±0,21	5,2±2,9$^+$

Примечание. Сравнение между группами проведено по критерию Манна—Уитни. *— p<0,002 по сравнению со здоровыми лицами, $^+$— p<0,002 по сравнению с пациентками, получавшими *Сафоцид*.

Таблица 2. **Состояние клеточных факторов цервикального секрета у женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта негонококковой этиологии при разных способах терапии**

Показатель	Здоровые (n=50)	До лечения (n=68)	После лечения	
			базисная терапия (n=30)	препарат *Сафоцид* (n=38)
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	6,47±0,40	25,5±0,59*	12,5±0,27	6,38±0,3^x
Лейкоциты жизнеспособные, $\cdot 10^9$	3,87±0,28	8,41±0,34*	5,9±0,17	3,92±0,2^x
Лейкоциты жизнеспособные, %	59,2±2,79	65,4±1,55*	60,1±2,2	58,1±2,6^x
Лизосомальная активность нейтрофилов, %	18,24±1,4	66,0±2,3*	30,6±1,12$^+$	18,67±1,30^x
Лизосомальная активность нейтрофилов, усл. ед.	29,4±2,56	155,5±22,0*	49,4±2,1$^+$	30,4±2,5^x
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	53,44±1,7	37,9±1,71*	45,12±1,74	53,21±1,7^x
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов	2,25±0,16	1,57±0,03*	1,99±0,74	2,29±1,12^x
НСТ-тест спонтанный, %	28,72±1,41	50,3±2,0*	36,72±1,33$^+$	29,72±1,4^x
НСТ-тест спонтанный, усл. ед.	0,33±0,02	0,75±0,04*	0,37±0,02$^+$	0,35±0,02^x
НСТ-тест индуцированный, %	52,52±1,9	72,8±2,0*	57,22±1,9	53,52±1,9^x
НСТ-тест индуцированный, усл. ед.	0,69±0,03	1,07±0,05*	0,75±0,04$^+$	0,71±0,03^x
ФРН	2,10±0,16	1,44±0,1*	1,41±0,16	2,17±0,2^x

Примечание. Сравнение между группами проведено по критерию Манна—Уитни. ФРН — функциональный резерв нейтрофилов. * — p<0,002 по сравнению со здоровыми лицами, $^+$— p<0,002 по сравнению со значением показателя до лечения; ^{x} — p<0,002 по сравнению с пациентками, получавшими базисную терапию.

значительно снижены и статистически достоверно (p<0,002) отличались от результатов, полученных у здоровых женщин. После лечения с использованием *Сафоцида* отмечены положительная динамика и восстановление этих показателей. При изучении биоцидных возможностей нейтрофилов в НСТ-тесте и их функционального резерва отмечено снижение данной функции за счет повышения спонтанной и индуцированной активности. Препарат *Сафоцид* способствовал нормализации этих показателей, в то время как базисное лечение не приводило к подобным результатам и функциональный резерв нейтрофилов оставался достоверно сниженным (табл. 2).

Выводы

У больных воспалительными заболеваниями урогенитального тракта негонококковой этиологии препарат *Сафоцид* воздействует одновременно практически на все этиологические факторы и звенья патогенеза, приводит к клиническому и этиологическому выздоровлению в 97,7% случаев.

Сафоцид не оказывает угнетающего воздействия на резидентную флору, способствует нормализации факторов врожденного иммунитета, а отсутствие системных побочных эффектов делает его препаратом выбора при сочетанных инфекциях урогенитального тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абидов А.М., Эшбаев Э.Х., Файзиева Г.Б.* О роли хламидийно-уреплазменной инфекции в возникновении бесплодия. Российский конгресс дерматовенерологов, 1-й. Тезисы. Ст-Петербург 2003;2:87—88.
2. *Кубанова А.А., Рахматулина М.Р.* Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации. Вестн дерматол венерол 2009;3:78—82.
3. *Глазкова Л.К., Полканов В.С. , Герасимова Н.М.* Генитальная хламидийная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, клиника и терапия. Руководство для врачей. Екатеринбург 2004.
4. Клиническая гинекология. Под ред. В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ 2007.
5. *Кисина В.И., Колиева Г.Л., Рахматуллина М.Р.* Клиническое значение и оптимальная терапия урогенитального хламидиоза у женщин. Дерматол венерол 2003;5:3:154—158.
6. *Кунгуров Н.В., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. и др.* Микоплазменные инфекции урогенитального тракта. Курган: Изд-во Зауралье 2010.
7. *Calleri L.F., Taccani C., Porcelli A.* Ureaplasma urealyticum vaginosis and premature of rupture of membrnes. What is its role? Minerva Ginecol 2000;52:3:49—58.
8. *Кисина В.И.* Клинические аспекты и лечение урогенитального трихомониаза препаратами группы 5-нитромидазолов. Cons Med 2003;5:3:162—164.
9. *Mastrobattista J.M., Bichop K.D., Newton E.R.* Wet smear compared with gram stain diagnosis of bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women. Obstet Gynecol 2000;96:4:504—505.
10. *Кисина В.И.* Оптимизация подходов к лечению кандидоза вульвы и влагалища. Клин дерматол венерол 2010;2:96—103.
11. *Летяева О.И., Гизингер О.А., Долгушин И.И.* Факторы местного иммунитета репродуктивной системы у женщин с хламидийной инфекцией. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол 2005;5:65—69.
12. *Хрянин А.А., Решетников О.В.* Использование макролидов в акушерстве в соответствии с принципами доказательной медицины (рациональной фармакотерапии). Гинекология 2010;12:5:4—9.
13. *Рахматуллина М.Р., Шаталова А.Ю.* Новые возможности терапии ассоциированных урогенитальных заболеваний. Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов, 9-й: Тезисы. Екатеринбург 2010;86—87.
14. *Летяева О.И., Долгушин И.И., Гизингер О.А.* Анализ клинико-иммунологической эффективности препарата Сафоцид при лечении урогенитальной инфекции. Материалы юбилейной научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК ГОУ ВПО «УГМА Россздрава» и «УрНИИ охраны материнства и младенчества». Екатеринбург 2010;97—99.
15. *Глазкова Л.К., Гирш В.А.* Новые возможности терапии и профилактики инфекций урогенитального тракта. Всероссийский конгресс дерматовенерологов, 3-й: Тезисы. Казань 2009;77.