

В настоящее время особого внимания заслуживает проблема **урогенитальной** инфекции. Чаще всего половая инфекция бывает обусловлена несколькими патогенными факторами - вирусами, микробами, грибами, простейшими, которые вызывают похожие по клиническому течению, но различные по патогенезу и методам лечения заболевания [5,7,15,23].

К одной из наиболее часто диагностируемых инфекций мочеполового тракта относится **хламидиоз** - сексуально-трансмиссивная инфекция, ведущая к развитию воспалительных заболеваний **урогенитальной** системы и органов малого таза и оказывающая значительное влияние на репродуктивную функцию [3,16]. По оценкам ВОЗ, **хламидиоз** занимает второе место после **урогенитального** трихомониаза среди инфекций, передаваемых половым путем. Хламидии выявляются у каждой второй женщины с хроническими воспалительными процессами мочеполовой системы, у 70-80% - с привычным невынашиванием, у 40-50% - с трубным бесплодием [4,10,11].

В соответствии с **современной** таксономической классификацией *Chlamydia trachomatis* относится к Chlamydiales, семейству Chlamydiaceae, включающему 4 рода: *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Simkaniaceae*, *Para-Chlamydiaceae*. Патогенными для человека считаются следующие виды: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia pecorum*.

Хламидии - облигатные внутриклеточные паразиты. Они обладают уникальным циклом развития, который состоит из смены внутриклеточной и внеклеточной фазы. Основными формами хламидий являются элементарное тельце - высоковирулентная форма возбудителя, адаптированная к внеклеточному существованию, и ретикулярное тельце - метаболически активная форма внутриклеточного существования паразита, обеспечивающая репродукцию микроорганизма. Продолжительность полного цикла развития хламидий составляет 48-72 часа [3,18,21].

Хламидии представляют собой мелкие грамотрицательные бактерии. Они абсолютно патогенны для человека и являются облигатными внутриклеточными паразитами. Хламидии проявляют наибольший тропизм к клеткам цилиндрического эпителия, вызывая инфекции **урогенитального** тракта, органов дыхания, конъюнктивы глаз и др. Распространенность хламидийной инфекции в популяции составляет от 1 до 10% и зависит от сексуальной активности контингента обследуемых. Основной путь инфицирования взрослых - половой, однако возможно заражение хламидиями бытовым путем при использовании общих предметов личной гигиены (полотенце, мочалка), а также в бассейнах («бассейновый конъюнктивит»). **Хламидиоз** относится к инфекционным заболеваниям, развивающимся на фоне приобретенного или врожденного иммунодефицита [5,25].

К поражениям нижнего отдела **урогенитального** тракта относятся хламидийный уретрит, парауретрит, бартолинит, кольпит, цервицит. Последний является первичным и наиболее частым проявлением хламидийной инфекции. Однако клинические признаки цервицита (отечность и гиперемия шейки матки, специфические слизисто-гнойные выделения из половых путей) наблюдаются лишь у трети женщин. В большинстве же случаев течение инфекции протекает бессимптомно. Нередко хламидии обитают в парауретральных ходах и криптах, являющихся своеобразным депо данной инфекции. Это является причиной ее затяжного течения, рецидивов и распространения. Генерализации воспалительного процесса из нижних отделов способствуют аборт, операции, в том числе и экстрагенитальные [10,19].

В патогенезе **хламидиоза** условно можно выделить несколько стадий: инфицирование - попадание возбудителя на слизистые оболочки; развитие первичной регионарной инфекции, характеризующееся поражением хламидиями различных клеток-мишеней; далее происходит множественное поражение эпителиальных клеток и появление клинических симптомов болезни; вслед за этим развиваются морфологические и функциональные изменения различных органов и систем на фоне развившихся иммунологических реакций.

Следует отметить, что поражаются не только мочеполовые органы, выстланные цилиндрическим и переходным эпителием, но и прямая кишка, задняя стенка глотки, конъюнктивы, а также эпителиальные клетки других органов.

Заболевание чаще всего возникает в возрасте 16-30 лет. Инкубационный период - от 5 до 30 дней, в среднем 21 день. Источником инфекции является человек, болеющий острой, хронической или бессимптомной формой урогенитального **хламидиоза**.

У беременных возможно несколько механизмов внутриутробного инфицирования: восходящий путь при наличии специфического кольпита и цервицита; нисходящий путь инфицирования - при локализации воспалительного процесса в области придатков матки; трансплацентарный - при наличии инфекции в эндометрии и децидуальной оболочке; в родах - прямая контаминация плода хламидиями в результате контакта с инфицированными родовыми путями матери.

Хламидиоз не имеет специфических клинических проявлений и патогномоничных симптомов. Заболевание может протекать в острой, подострой и персистирующей форме [8,12,20].

Как указывалось выше, наиболее частым клиническим проявлением хламидиоза у женщин является цервицит. Заболевание, как правило, протекает бессимптомно, но иногда беспокоят тянущие боли внизу живота и слизисто-гнойные выделения из влагалища. При этом отмечается гиперемия и отек шейки матки, вокруг наружного зева обнаруживаются эрозии. Нередко в области зева обнаруживаются лимфоидные фолликулы, характерные только для хламидийных цервицитов. Хламидийный бартолинит протекает малосимптомно. При пальпации воспаленной большой железы преддверия влагалища из устья ее выводного протока выделяется мутное содержимое. При распространении воспалительного процесса на прилегающие ткани образуются болезненный инфильтрат [3,20].

Восходящая хламидийная инфекция может распространяться: каналикулярно - через цервикальный канал,

полость матки, маточные трубы на брюшину и органы брюшной полости; лимфогенно - по лимфатическим капиллярам; гематогенно, вызывая экстрагенитальные поражения (глотка, суставные сумки); при помощи сперматозоидов.

При восходящей хламидийной инфекции вслед за эндоцервицитом могут развиваться эндометрит, сальпингит, сальпингоофорит и пельвиоперитонит [7,21].

Клиническая картина эндометрита при хламидиозе не отличается от эндометритов другой этиологии.

Отмечается повышение температуры тела, боли внизу живота, обильные серозно-гнойные выделения из цервикального канала, болезненность при пальпации. Нередко нарушается менструальный цикл.

Самые частые проявления этой инфекции - хламидийный сальпингит или сальпингоофорит. Их особенностью является длительное, подострое, стертое течение с отсутствием выраженного спаечного процесса в области органов малого таза. Наиболее опасное осложнение - бесплодие, частота возникновения которого находится в прямой зависимости от длительности и частоты рецидивов инфекции.

При сальпингите и сальпингоофорите больные предъявляют жалобы на боли внизу живота, повышение температуры тела до 38-39°C. Воспалительный процесс последовательно поражает слизистый, мышечный и серозный слой трубы. При хроническом течении больных беспокоят тупые, ноющие боли внизу живота, в крестцовой области, усиливающиеся при значительном напряжении. Течение болезни длительное - с ремиссиями и рецидивами. Хламидийный пельвиоперитонит развивается, как осложнение сальпингита и сальпингоофорита.

В острой стадии болезни на фоне жалоб, характерных для сальпингита, появляются резкие боли внизу живота, отмечается напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины, задержка стула, метеоризм, повышение температуры тела до 38-40°C, тахикардия, выраженный лейкоцитоз. Следует еще раз отметить, что достаточно часто для хламидиоза характерно бессимптомное течение. Единственным проявлением болезни могут быть цервицит и псевдоэрозия шейки матки. При заражении во время беременности или обострении старого инфекционного процесса обычно увеличивается количество слизисто-гнойных выделений из шеечного канала, присоединяется кольпит (чаще трихомонадный), возникают дизурические явления. Хламидии у беременных локализуются в цервикальном канале, эндометрии, трубах. У 70% больных хламидиозом могут отмечаться психоэмоциональные расстройства, такие как нарушения сна, головная боль, раздражительность, слабость. Иногда хламидии рассматриваются в качестве одного из этиологических агентов синдрома хронической усталости.

Беременность на фоне хламидиоза, как правило, протекает с осложнениями: неразвивающаяся беременность, спонтанные аборт в ранние сроки, угроза прерывания, хроническая плацентарная недостаточность, гипотрофия и/или хроническая внутриутробная гипоксия плода, внутриутробная инфекция, плацентит, хориоамнионит, лихорадка в родах, осложненное течение послеродового периода. Так как хламидиоз у беременных в большинстве случаев сочетается с бактериальной и вирусной инфекцией, внутриутробное инфицирование плода и новорожденного происходит за счет совместного действия этих возбудителей. Это обуславливает полиморфизм клинических проявлений внутриутробной инфекции у новорожденных в раннем неонатальном периоде, когда наряду с типичными проявлениями хламидийной инфекции (конъюнктивиты, вульвовагиниты, пневмонии) встречаются формы, не характерные для хламидиоза - везикулопустулез, омфалит, ринит, септические состояния и др. [16,19].

У новорожденных могут отмечаться следующие клинические формы инфекции [16,20]:

- малые: конъюнктивит, вульвовагинит, везикулопустулез, омфалит, ринит, отит;
- тяжелые: пневмония, сепсис, менингит и др.;
- синдром инфицированности: нарушение процессов адаптации в неонатальном периоде: длительная желтуха, большая потеря масса тела и медленное ее восстановление, снижение мышечного тонуса, синдром угнетения ЦНС.

Диагностика хламидиоза, как и любого инфекционного заболевания, основывается на данных эпиданамнеза, клиники, результатов лабораторного и инструментального обследования. Для диагностики хламидиоза используются методы, направленные на выявление возбудителя или его антигена и определение антител к хламидиям в сыворотке крови больных. Инфекция считается свежей, если в половых путях присутствуют хламидии, а в сыворотке крови имеются М-антитела к этому возбудителю. Присутствие G-антител является показателем неактивной стадии инфекции. Применяются следующие лабораторные методы: обнаружение антигена *Chlamidia trachomatis* методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с моноклональными антителами; выделение *Chlamidia trachomatis* в культуре клеток; обнаружение *Chlamidia trachomatis* методом полимеразной цепной реакции; иммуноферментный анализ (ИФА); ДНК- или РНК-гибридизация *Chlamidia trachomatis*. Верификация диагноза базируется на обнаружении возбудителя с помощью двух методов, один из которых - ПЦР. Кратность исследований: до лечения и через 3-4 недели после лечения, далее по показаниям.

Принципы лечения хламидиоза при беременности представляют сложности в связи с особенностями его течения в этот период, сопутствующими осложнениями самой беременности и ограниченным кругом лекарственных средств в связи с возможным отрицательным воздействием на плод. Антибактериальную **терапию** необходимо назначать сразу же после установления диагноза, а также при выявлении признаков внутриутробного инфицирования плода.

Основными задачами лечения хламидийной инфекции являются [2,6,14]:

- элиминация *Chlamydia trachomatis*;
- разрешение клинических симптомов заболевания;
- предупреждение инфицирования половых партнеров;
- предупреждение инфицирования новорожденных.

Для элиминации *Chlamydia trachomatis* применяются препараты, относящиеся преимущественно к 3 фармакологическим группам: макролидам, тетрациклинам, фторхинолонам. Кроме того, **современные** руководства (рекомендации) разделяют все препараты на 2 группы: рекомендуемые и альтернативные. Рекомендуемые схемы обеспечивают наилучшее соотношение между необходимой эффективностью

лечения и доказанной безопасностью применения. Альтернативные схемы обеспечивают приемлемые результаты лечения при отсутствии возможности использования рекомендуемых схем в силу различных обстоятельств (индивидуальная непереносимость, возрастные ограничения, сопутствующие соматические заболевания, беременность, лактация и др.) [1,9,13].

Самым последним руководством по ведению больных с инфекциями, передающимися половым путем, является CDC (США, 2006), в соответствии с которым для элиминации *Chlamydia trachomatis* в качестве рекомендуемых препаратов применяется азитромицин [15].

Азитрал (азитромицин) - полусинтетический антибиотик из группы макролидов, подкласса азалидов - является препаратом выбора для лечения ВЗОМТ у небеременных женщин и альтернативным средством для лечения этого заболевания в период беременности. Препарат обладает широким спектром антимикробной активности. Он активен в отношении грамположительных кокков (*Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, стрептококков группы CF и G, *Staph. aureus*, *Staph. viridans*); грамотрицательных микроорганизмов (*Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Compilodacter jejuni*); анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.), внутриклеточных возбудителей (в том числе *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), а также *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Производимый фармацевтической компанией «Shreya Life Sciences», Азитрал (азитромицин) аналогичен оригинальному азитромицину - первому представителю подгруппы азалидов из группы макролидных антибиотиков, используемому в лечении урогенитального хламидиоза на протяжении более чем 10 лет (табл. 1).

Азитромицин обладает целым рядом уникальных свойств, обеспечивающих ему преимущества по сравнению с антибиотиками других групп:

- лучшим всасыванием и большей биодоступностью (около 37%), обусловленными более высокой, чем эритромицин, стабильностью в кислой среде желудка;
- большим объемом распределения за счет высокой способности после всасывания быстро проникать из плазмы в ткани;
- способностью длительно (в течение 5-7 дней) сохранять высокую концентрацию в тканях;
- широким спектром антимикробной активности, в том числе направленной против внутриклеточных возбудителей, включая *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Широкий спектр, длительное сохранение **терапевтических** концентраций азитромицина в тканях предстательной железы, матки, цервикального канала при его назначении по методике пульс-терапии (по 1,0 г однократно перорально в 1-7-14-й дни приема) позволяют рассматривать его, как эффективное средство в комплексной (наряду с иммуно-, ферменто-, физиотерапией и местным лечением) **терапии** ВЗОМТ. При разработке методики пульс-терапии В.В. Чеботарев (2004) исходил из данных о том, что после однократного приема 1,0 г азитромицина (Азитрала) его концентрация в течение недели в ткани предстательной железы и матки превышает МПК для *C. trachomatis* (0,125 мкг/мл) в 42,5 раза, а в цервикальном канале - в 12 раз, что является **терапевтической** концентрацией для лечения этой инфекции; более того, даже спустя 2 недели **терапевтическая** концентрация азитромицина в ткани предстательной железы превышает МПК для *C. trachomatis* в 13,6 раз.

Благодаря особенностям фармакокинетики и своеобразному спектру антимикробного действия, охватывающему основных возбудителей инфекций мочеполового тракта, азитромицин является препаратом первого выбора в терапии заболеваний, передающихся половым путем, и обеспечивает эффективное лечение сочетанных инфекций [2,5,6,16].

Отличительной особенностью азитромицина являются его фармакокинетические свойства, позволяющие:

- быстро всасываться из плазмы в ткани и клетки макроорганизма;
- проникать внутрь фагоцитарных клеток и транспортироваться с ними в очаг воспаления;
- создавать высокие и стабильные терапевтические концентрации в инфицированных тканях, сохраняющиеся в течение 5-10 дней после прекращения приема препарата;
- обеспечивать длительный период полувыведения, составляющий 34-68 часов;
- оказывать постантибиотический эффект.

Таким образом, уникальный фармакокинетический профиль азитромицина обеспечивает одноразовый суточный прием и высокую комплаентность терапии.

Исследования показали, что клиническая эффективность азитромицина, назначаемого в разовой дозе 500 мг в течение 3 дней, сопоставима с эффективностью большинства широко применяемых антибактериальных средств, что позволяет в 2-3 раза сократить обычный курс антибиотикотерапии (рис. 1) [1,22,24].

По данным мета-анализа 8 РКИ [14], сравнивавших эффективность и безопасность применения однократной дозы азитромицина (1 г) с эритромицином или амоксициллином при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин [17], азитромицин по эффективности не уступал 7-дневным курсам лечения препаратами сравнения (ОШ - 1,45; 95% ДИ - 0,82-2,57 в популяции пациенток, пригодных для клинической оценки; n=344). В то же время при сравнении с лечением эритромицином применение азитромицина сопровождалось достоверно меньшей частотой нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ОШ - 0,11; 95% ДИ - 0,07-0,18), а также достоверно более редким преждевременным прекращением участия пациенток в исследовании (ОШ - 0,12; 95% ДИ - 0,04-0,37) и лучшей комплаентностью (ОШ - 23,7; 95% ДИ - 9,34-60,14).

В систематическом Кокрановском обзоре, включавшем 11 РКИ, проведен анализ сравнительной эффективности применения эритромицина, амоксициллина, азитромицина и клиндамицина у беременных женщин с хламидийной инфекцией. На основании его результатов авторы указали, что показатель микробиологической эффективности (эрадикация возбудителя, свидетельствующая об отсутствии риска заболевания новорожденного или матери) составил «около 90% для всех исследованных антибиотиков» [14]. В то же время при сравнении результатов лечения беременных женщин с хламидийной инфекцией, полученных в отдельных исследованиях, оказалось, что частота излечения при применении эритромицина

составляла 72-95% (в среднем 86%), клиндамицина - 90-95% (в среднем 92%), амоксициллина - 80-100% (в среднем 93%), а азитромицина - 88-100% (в среднем 95%) [20].

Результаты небольшого пилотного сравнительного исследования эффективности и безопасности азитромицина и эритромицина при лечении урогенитального хламидиоза у женщин в III триместре беременности, выполненного российскими авторами [1], полностью согласуются с представленными выше данными. Так, частота излечения пациенток составила 96 и 90% соответственно. Кроме того, нежелательные явления, отмеченные при приеме азитромицина (чувство тяжести в желудке у 1 пациентки), были незначительными, в то время как при применении эритромицина они были более выраженными (тошнота, диарея, боли в животе), что привело к отмене препарата (у 1 пациентки) и к изменению схемы лечения (у 1 пациентки).

Особого внимания заслуживает фармакоэкономическая оценка действия препарата. Несмотря на то, что азитромицин зарекомендовал себя эффективным и безопасным антибиотиком для лечения инфекций, передающихся половым путем, его назначение часто ограничивает относительно высокая цена. Однако сама по себе цена часто вводит в заблуждение. Одним из важнейших фармакоэкономических показателей, определяющих выбор антибиотика, является соотношение стоимость/эффективность. Оно вычисляется, как отношение стоимости лекарственного лечения (для пероральных препаратов она равна стоимости курсовой дозы) к доле успешно пролеченных больных. Многие исследования показывают, что несмотря на то, что азитромицин стоит дороже, чем другие антибактериальные препараты, лечение с помощью однократного приема азитромицина экономически эффективно.

Подводя итог вышеизложенному, по данным клинических исследований, азитромицин является одним из наиболее эффективных и безопасных антибиотиков для лечения урогенитального хламидиоза. Его высокая клиническая эффективность в реальной медицинской практике обуславливает высокую экономическую значимость и выдвигает этот антибиотик в число основных (рекомендуемых) средств для лечения хламидиоза. Кроме того, в комплекс терапии необходимо включение препаратов, нормализующих дисбиоз влагалища, к которым относятся препараты флуконазола. Не вызывает никакого сомнения, что необходимо проведение дальнейших исследований и совершенствование схем и методов терапии генитальных инфекций.

Показания к применению
Урогенитальный хламидиоз
Уреамикоплазмоз
Гонорея

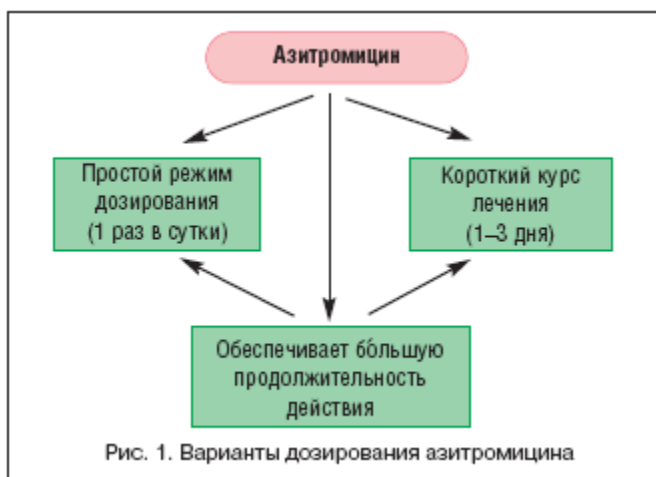


Рис. 1. Варианты дозирования азитромицина

Литература

1. Асцатурова О.Р., Остроумов О.А., Гурская Т.Ю., Никонов А.П. Сравнительная эффективность азитромицина и эритромицина в терапии урогенитального хламидиоза в III триместре беременности. *Consilium Medicum. Гинекология*. 2001; 3 (1): 7-12.
2. Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии. Санкт-Петербург: Спецлит, 2000: 220с.
3. Дмитриев Г.А. Урогенитальная хламидийная инфекция. Подходы к диагностике и терапии. *Инфекции, передаваемые половым путем* 2002; 2: 21-4.
4. Серов В.Н, Тихомиров А.Л. **Современные принципы** терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Методическое пособие. М., 2002.
5. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и **принципы** лечения. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19, 1 (395): 46-50.
6. Страчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России *Клиническая фармакология и терапия* 2000; 2: 6-9.
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Воспалительные заболевания органов малого таза. **Современные**

особенности лечения. Врач. 2005; 6: 72-4

8. Тютюнник В.Л., Алиева С.А. Серов В.Н. Антибактериальная терапия заболеваний, передающихся половым путем, и лечение ее грибковых осложнений. Фарматека 2003; 11 (74): 20-6.

9. Ушкалова Е.А. Применение азитромицина для профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза и урогенитального хламидиоза. Фарматека 2005; 2 (98): 14-26.

10. Чеботарев В.В. Урогенитальный хламидиоз: **современные** проблемы диагностики, патогенеза, лечения. // Венерология 2004.- № 1.- С.43-48.

11. Banikarim C., Chacko M.R. Pelvic inflammatory disease in adolescents. Semin Pediatr Infect Dis 2005; 16 (3): 175-80.

12. Beigi R.H., Wiesenfeld H.C. Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30 (4): 777-93.

13. Blondeau JM. The evolution and role of macrolides in infectious diseases. Expert Opin Pharmacother 2002; 3: 1131-51.

14. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

15. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 2002; 51 (RR-6): 48-52.

16. Gencay M, Koskiniemi M, Fellman V et al. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants. APMIS. 2001; 109 (9): 636-40.

17. Hyр J.M., Hook E.W. III, Goldie S.J. A refined estimate of the lifetime cost of pelvic inflammatory disease. Sex Transm Dis 2003; 30: 369-378.

18. Koroku M, Kumamoto Y, Hirose T et al. Epidemiologic study of Chlamydia trachomatis infection in pregnant women. Sex Transm Dis 2004; 21 (6): 329-31.

19. Mardh PA, Helin I, Bobeck S. Colonization of pregnant and puerperal women and neonates with Chlamydia trachomatis. Brit J Vener Dis 2005; 56: 90-100.

20. Miller JM, Martin DH. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women. Drugs 2000; 60 (3): 597-605.

21. Nelson HD, Helfand M. Screening for chlamydial infection. Am J Prev Med 2001; 20 (3): 95-107.

22. Ness R.B., Trautmann G., Richter H.E. et al. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005; 106(3): 573-80.

23. Ross J.D. Is Mycoplasma genitalium a cause of pelvic inflammatory disease? Infect Dis Clin North Am 2005; 19 (2): 407-13.

24. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. Int J Antimicrob Agents 2001; 18 (1): 71-6.

25. Teran S, Walsh C, Irwin K. Chlamydia trachomatis infection in women: bad news, good news, and next steps in prevention. J Am Med Womens Assoc 2001; 56 (3): 100-4.