

УДК 618.13+616-036.66-08

А.А. ХРЯНИН^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,²РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», г. Новосибирск, Россия

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА – СТРАТЕГИЯ ДОСТИЖЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ И РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ



В обзоре приводятся современные российские и международные сведения об воспалительных заболеваниях органов малого таза и возможных режимах терапии.

Ключевые слова: Вобэнзим плюс, энзимы, клинический эффект, иммунологический эффект, противоотечный эффект, фибринолитический эффект, хламидии, воспаление.

Под воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) понимают весь спектр воспалительных процессов верхнего отдела репродуктивного тракта у женщин. Данное состояние может быть представлено как одной нозологической формой (эндометрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их комбинациями. В структуре гинекологических заболеваний воспалительные процессы женских половых органов занимают первое место, составляя 60-65% всей гинекологической патологии [1, 2, 3].

Установить точную частоту и распространенность, а также диагностировать ВЗОМТ трудно в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины. В США ВЗОМТ ежегодно являются причиной 2,5 млн. визитов к врачу, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. хирургических вмешательств. Острый эпизод ВЗОМТ ежегодно регистрируется более чем у 1 млн. американских женщин. У подростков новые случаи ВЗОМТ встречаются с частотой 2,5% в год. В России женщины с ВЗОМТ составляют 60-65% амбулаторных гинекологических больных и до 30% – госпитализированных. В развивающихся странах ВЗОМТ обуславливают до 94% заболеваемости, связанной с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), частота которых, по данным ВОЗ, достигла 340 млн. случаев в год [1, 2, 3].

Основные детерминанты и причины эпидемии ИППП представлены на рисунке 1 [4].

Причиной ВЗОМТ более 60% случаев являются ИППП. По данным ВОЗ, в 60–70% случаев ВЗОМТ вызываются хламидиями (*C. trachomatis* – 30%) и гонококками (*N. gonorrhoeae* – 40-50%) [1].

В Новосибирске проведено масштабное популяционное обследование, включавшее: 1) здоровых женщин, проходивших профилактический осмотр для получения допуска к работе; 2) беременных, впервые пришедших в женскую консультацию; 3) женщин, обратившихся к гинекологу по поводу хронических воспалительных заболеваний, бесплодия или для профилактического обследования (например, перед планируемой беременностью). Во время гинекологического обследования забирали материал из цервикального канала, в котором определяли наличие *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [4, 5].

Результаты исследования представлены в таблице 1. Таким образом, частота выявления *C. trachomatis* составила 5,3%, *N. gonorrhoeae* — 2,4% среди обследованных женщин. Большая часть позитивных случаев ИППП выявлена в группе гинекологических пациенток. Соотношение гонорея: хламидиоз составило 1:2 [4, 5].

У женщин с ВЗОМТ также выделяются *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* и другие грамотрицательные бактерии, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*. Этиологическим фактором развития ВЗОМТ могут являться факультативная и облигатная анаэробная флора бактериального вагиноза (резко снижено содержание лакто- и бифидобактерий) и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии. Большинство исследователей единодушны во мнении, что ведущим инициатором ВЗОМТ после основных возбудителей ИППП являются ассоциации неспорообразующих грамотрицательных

Контакты: Хрянин Алексей Алексеевич, д-р мед.наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». E-mail: khryanin@mail.ru

Contacts: Alexei Alexeyevich Hryanin, Doctor of Medical Sciences, professor of department of dermatology and cosmetology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Vice-President of the NGO "Association of Obstetricians and Gynecologists and dermatovene-meteorology". E-mail: khryanin@mail.ru

(бактероиды, превотеллы, фузобактерии) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (пептострептококки и клостридии), аэробной грамотрицательной (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактерии) и реже грамположительной (стрептококк, энтерококк, стафилококк) микробной флоры.

Таким образом, практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе органов малого таза. Точно установить этиологию инфекционного процесса обычно не удается.

Основные факторы, способствующие и защищающие от возникновения ВЗОМТ, указаны в таблице 2 [4].

В собственном исследовании факторами, ассоциированными с ИППП, были признаны: возраст менее 25 лет, начало половой жизни ранее 18 лет, первая сексуальная связь в состоянии алкогольного или наркотического опьянения, интенсивная половая жизнь, миграция из сельской местности и низкий образовательный уровень. У лиц с этими факторами имеется наибольшая вероятность наличия ИППП. Если в общей группе молодых женщин Новосибирска с низкой вероятностью заражения ИППП частота встречаемости *C. trachomatis* составляет в среднем 4-5%, то у женщин с факторами риска, ассоциированными с ИППП, этот показатель значительно выше (12-27%) [4, 5, 6].

Для предотвращения серьезных осложнений, возникающих при неточной и несвоевременной диагностике ВЗОМТ, используется подход, направленный на максимально точную диагностику данной патологии, заключающийся в учете минимальных критериев [2, 3].

Минимальные критерии ВЗОМТ

- Болезненность при пальпации в нижней части живота;
- Болезненность в области придатков;
- Болезненные тракции шейки матки.

Эмпирическое лечение ВЗОМТ должно проводиться у сексуально активных молодых женщин и других, подверженных риску ИППП, при наличии всех изложенных далее критериев и отсутствии какой-либо другой установленной причины заболевания, кроме ВЗОМТ.

Дополнительные критерии ВЗОМТ

Завышенная диагностическая оценка часто оправдана, поскольку неправильно поставленный диагноз и лечение могут привести к серьезным последствиям. Следующие

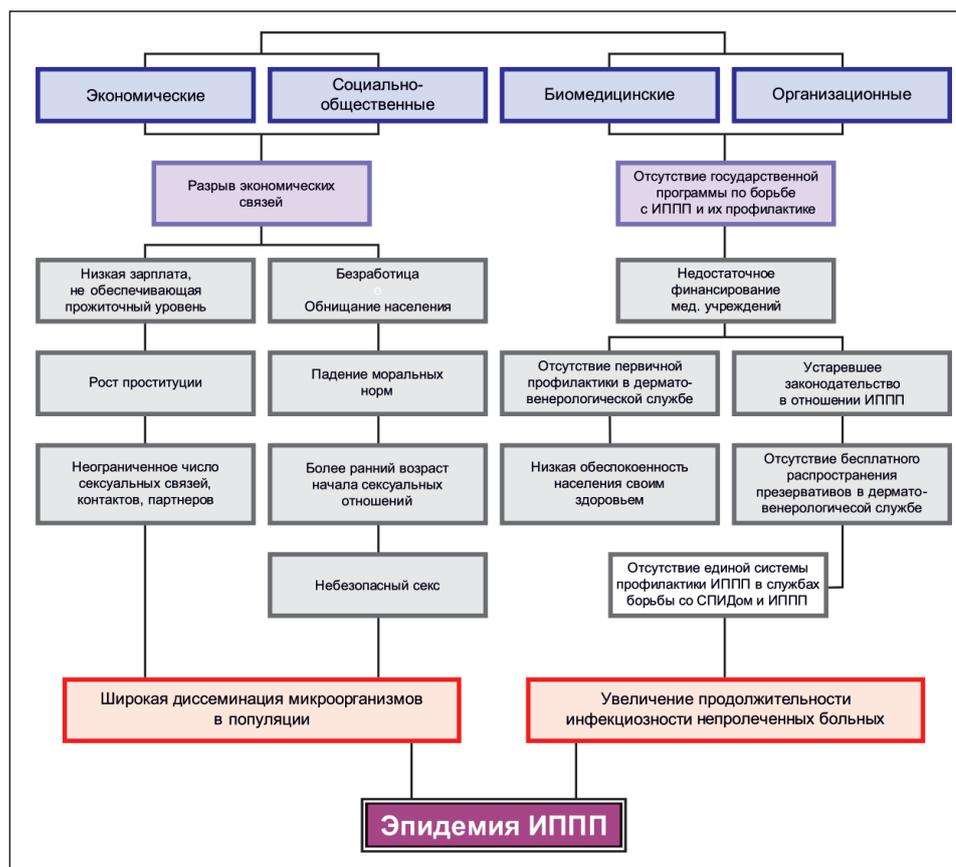


Рисунок 1 – Основные детерминанты и причины эпидемии ИППП [4]

дополнительные критерии используются для повышения специфичности диагностики:

- температура выше 38,3°C;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- повышение СОЭ;
- повышение уровня С-реактивного белка;
- лабораторное подтверждение цервикальной инфекции, вызванной гонококками, хламидиями.

Достоверные критерии ВЗОМТ

- Гистопатологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия;
- УЗИ трансвагинальным датчиком (или при использовании других технологий), показывающее утолщенные, наполненные жидкостным содержимым маточные трубы с наличием в брюшной полости свободной жидкости или tuboовариального образования;
- Отклонения, обнаруженные при лапароскопии, соответствующие ВЗОМТ.

Достоверные критерии ВЗОМТ удается выявить лишь при развернутой картине заболевания, угрожающей репродуктивному здоровью или жизни женщины. В этой связи при принятии решения о начале антибиотикотерапии следует применять «низкий диагностический порог» ВЗОМТ. Терапия антибиотиками должна быть назначена при наличии «минимальных критериев» и отсутствии других причин, способных вызвать наблюдаемую симптоматику.

Таблица 1 – Частота выявления *S. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* у женщин репродуктивного возраста в Новосибирске (% положительных) [4, 5]

Показатели	Здоровые (n=128)	Беременные (n=107)	Гинекологические больные (n=104)	Всего (n=339)
<i>S. trachomatis</i>	4,7%	4,7%	6,7%	5,3%
<i>N. gonorrhoeae</i>	1,6%	0%	5,8%	2,4%
Обе инфекции	0,8%	0%	1,9%	0,9%

Таблица 2 – Факторы, способствующие и защищающие от возникновения ВЗОМТ [4]

Факторы	Комментарии
Возраст	Риск наиболее высок в подростковом возрасте в связи с повышенной чувствительностью переходного эпителия шейки матки
Сексуальная активность	Частота заболевания выше у лиц с высокой сексуальной активностью и большим количеством половых партнеров, а также не пользующихся постоянно барьерными контрацептивными методами
Инвазивные процедуры	Риск повышается при проведении таких терапевтических процедур, как дилатация и выскабливание, индуцированный аборт
Внутриматочные устройства	Более высокая частота ВЗОМТ отмечена у женщин, пользующихся внутриматочными устройствами, однако причинно-следственная связь остается окончательно не установленной. Новые гормональные внутриматочные контрацептивы представляются более безопасными
Пероральные контрацептивы	Прогестины обладают протективным эффектом в отношении гонококковой инфекции. Несмотря на повышенный риск инфицирования <i>S. trachomatis</i> , восходящая инфекция у применяющих пероральные контрацептивы наблюдается реже
Бактериальный вагиноз	Отмечена высокая степень ассоциации между бактериальным вагинозом и ВЗОМТ
Орошения	Повышение риска
Социально-экономические факторы	Нищета, ограниченный доступ к медицинской помощи и лечению повышают риск

Большинство больных ВЗОМТ могут лечиться в амбулаторных условиях, поскольку примерно в 60% случаев наблюдается субклиническое течение заболевания, в 36% – легкое или среднетяжелое и лишь в 4% – тяжелое. Основаниями для госпитализации женщин с ВЗОМТ являются [2, 3]:

- невозможность исключения патологии, требующей неотложного хирургического вмешательства, например, острого аппендицита;
- беременность;
- отсутствие ответа на пероральную антимикробную терапию или неспособность больной выполнять или переносить амбулаторный пероральный режим лечения;
- тяжесть состояния, тошнота, рвота, высокая температура;
- тубо-овариальный абсцесс или подозрение на него;
- иммунодефицит.

Каждый последующий эпизод ВЗОМТ увеличивает риск трубного бесплодия в геометрической прогрессии, именно по этой причине терапия ВЗОМТ уже при первом эпизоде должна быть направлена на эрадикацию инфекции

с целью предотвращения хронизации процесса и развития трубного бесплодия [7].

Приоритетные направления в лабораторной диагностике ИППП

Лабораторная диагностика является одним из ключевых факторов контроля над распространением ИППП на территории Российской Федерации. Установление точного этиологического диагноза и назначение адекватного лечения без лабораторного подтверждения не представляются возможным.

Современная лабораторная база располагает обширным арсеналом общеизвестных и инновационных технологий, которые могут быть с успехом использованы для диагностики ИППП. Из перечня проводимых диагностических исследований ИППП необходимо исключить рутинные, малоинформативные и несоответствующие современным требованиям методы и включать современные высокотехнологичные методы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

Залогом высокого качества выполнения лабораторных исследований является наличие в лабораториях высококвалифицированных, профессионально компетентных специалистов, владеющих современными диагностическими технологиями. ВОЗ рекомендует выделять три типа лабораторий: *периферийные лаборатории* – обеспечивают оказание медицинской помощи в первичном звене здравоохранения, имеют минимальное лабораторное оборудование, используют для диагностики ИППП быстрые тесты; *лаборатории промежуточного уровня* – обеспечивают оказание медицинской помощи в первичном звене здравоохранения, а также в районных клиниках и госпиталях; *центральные лаборатории*, обеспечивающие работу учреждений высокого уровня, в том числе специализированных клиник для больных с ИППП.

В настоящее время приоритетными в диагностике ИППП являются прямые методы исследования. Выявление возбудителя или его генетического материала служит абсолютным подтверждением окончательного диагноза.

Для выявления *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* используются культуральная диагностика и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), включенные в Федеральные клинические рекомендации РОДВК по ведению больных с ИППП. Метод микроскопии используется только для определенных категорий больных: например, для выявления гонококковой инфекции у мужчин с клинически выраженными симптомами или трихомонадной инфекции – для женщин с клинически

выраженными симптомами (в последнем случае предположение отдается методу влажного мазка) [8].

Для идентификации *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Herpes simplex virus 1,2*, *Human papillomavirus* используются только методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), прежде всего ПЦР [8].

При проведении ПЦР у ряда возбудителей (вирус герпеса, вирус папилломы человека) выявляется еще и генотип, что может иметь решающее значение при выборе тактики ведения больных и определении прогноза жизни человека.

Существуют и другие методы прямой детекции возбудителей ИППП: прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) и иммуноферментный анализ для определения антигенов возбудителей (ИФА), но они существенно уступают МАНК в чувствительности и специфичности и не рекомендованы к использованию [8].

Определение антител к возбудителям ИППП методом ИФА служит для установления предполагаемого диагноза ИППП и может быть рекомендовано только для установления диагноза сифилиса – системной хронической инфекции со сложной иммунологической перестройкой и частым скрытым течением [8].

Для верификации диагноза гонореи, трихомониаза, урогенитального хламидиоза, микоплазменной, папилломавирусной инфекций определение содержания антител к возбудителю методом ИФА не рекомендуется, т.к. при этом не выявляется период «серологического окна», когда иммунный ответ на внедрение возбудителя еще не развился. При этом выявляемые антитела могут быть свидетелями ранее перенесенной, а не активной инфекции, а применяемые тест-системы ИФА нередко не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что не позволяет избежать ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Выявление антител к возбудителям при ИППП может быть рекомендовано только для проведения эпидемиологических исследований и при установлении этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ).

Однако точно установить этиологический состав инфекции при ВЗОМТ обычно не представляется возможным по следующим причинам:

- получить материал из маточных труб можно только оперативным путем;
- исследование флоры влагалища неточно передает состав возбудителей в верхних отделах полового тракта;
- микробиологическое культуральное исследование требует времени и не подходит для выявления анаэробов и хламидий;
- коммерческие серологические или молекулярные (ПЦР) тесты на хламидии дают высокую частоту ложноположительных заключений и не подходят для диагностики условно-патогенных возбудителей.

Таким образом, крайне важно использовать только достоверные и регламентирующие методы лабораторной диагностики для выявления ИППП. Предпочтение в диагностике ИППП отдается современным прямым методам исследования.

Терапия ВЗОМТ

Трудности с лечением ВЗОМТ, в том числе со своевременностью начала антибактериальной терапии, в значи-

тельной степени обусловлены сложностями их клинической и микробиологической диагностики. Учитывая серьезные репродуктивные осложнения ВЗОМТ, вероятность развития которых может повышаться при отсрочке лечения, Центры по контролю и профилактике заболеваний (США) рекомендуют назначение эмпирической антибиотикотерапии молодым сексуально активным женщинам при наличии минимальных критериев заболевания – боли или болезненности при пальпации в нижней части живота, болезненности в области проекции придатков и болезненные тракции шейки матки [1, 2, 3].

Госпитализированным больным, по крайней мере, в первые дни назначают антибиотики для парентерального введения, при нормализации состояния возможен переход на прием антибиотиков внутрь. Исключение могут составлять больные ВИЧ-инфекцией и подростки, основной целью госпитализации которых является проведение лечения под контролем медперсонала, поэтому им могут быть назначены пероральные режимы антибиотикотерапии. Следует отметить, что пероральные режимы антибиотикотерапии в большинстве случаев предполагают начало терапии с однократного парентерального введения препаратов, преимущественно цефалоспоринов. Пероральные режимы также применяют для лечения амбулаторных больных [1, 2, 3].

При назначении антибиотиков важно помнить о смешанном характере инфекции органов малого таза. В смешанной инфекции практически всегда участвуют анаэробы, грамположительные и грамотрицательные аэробы. Также триггером, инициатором воспаления являются гонококки или хламидии, передаваемые половым путем, но никогда не присутствующие в очаге без сопутствующей условно-патогенной флоры.

В условиях невозможности точной диагностики лечение всегда назначается эмпирически. Даже при наличии микробиологического, серологического или ПЦР-заключения необходимо относиться к лечению ВЗОМТ как к эмпирической терапии, направленной на перекрытие максимального спектра основных микроорганизмов, включая выявленных возбудителей. Всегда следует предполагать участие анаэробов. Антибактериальная терапия должна включать в свой спектр всех основных возбудителей (грамположительных, грамположительных аэробов и анаэробов, а также хламидии) [9].

Уровни резистентности гонококков к тетрациклинам (56–82%) в различных территориях РФ в десятки раз превышают допустимые для эмпирической терапии. Кроме того, клинические исследования демонстрируют крайне низкую эффективность в отношении воспалительных заболеваний, обусловленных *M. genitalium* [10].

Недостатком доксициклина является неудобство двукратного приема в сутки на протяжении 14 дней, что часто приводит к несоблюдению режима лечения. Это подтверждается результатами исследования с участием 386 женщин с ВЗОМТ, в котором было показано, что даже 10-дневный курс терапии доксициклином полностью соблюдали только 31% участниц [10, 11].

Метронидазол включается в схемы терапии для перекрытия анаэробных патогенов, которые могут играть роль в патогенезе ВЗОМТ. Вероятность анаэробной инфекции выше у пациенток с тяжелым течением ВЗОМТ. В ряде исследований была продемонстрирована высокая эффектив-



Рисунок 2 – Алгоритм выбора антибактериальных препаратов при ВЗОМТ [12]

Таблица 3 – Режимы лечения ВЗОМТ [2]

Рекомендуемые парентеральные схемы

Цефотетан 2 г внутривенно каждые 12 часов*

+

Доксициклин 100 мг перорально или внутривенно каждые 12 часов **

ИЛИ

Цефокситин 2 г внутривенно каждые 6 часов*

+

Доксициклин 100 мг перорально или внутривенно каждые 12 часов**

ИЛИ

Клиндамицин 900 мг внутривенно каждые 8 часов

+

Гентамицин – нагрузочная доза внутривенно или внутримышечно (2 мг/кг), а затем поддерживающая доза (1,5 мг/кг) каждые 8 часов. Однократная доза раз в день (3-5 мг/кг) может быть заменена.

Альтернативные парентеральные схемы

Ампициллин / Сульбактам 3 г каждые 6 часов

+

Доксициклин 100 мг перорально или внутривенно каждые 12 часов**

Рекомендуемые внутримышечные / пероральные схемы

Цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно

+

Доксициклин 100 мг перорально два раза в день в течение 14 дней

С*** или без

Метронидазол 500 мг перорально два раза в день в течение 14 дней

ИЛИ

Цефокситин 2 г внутримышечно в виде однократной дозы и Пробенецид, 1 г перорально вводят одновременно

+

Доксициклин 100 мг перорально два раза в день в течение 14 дней

С*** или без

Метронидазол 500 мг перорально два раза в день в течение 14 дней

ИЛИ

Другой парентеральный цефалоспориин третьего поколения (например, цефтизоксим или цефотаксим)
+

Доксициклин 100 мг перорально два раза в день в течение 14 дней
С*** или без

Метронидазол 500 мг перорально два раза в день в течение 14 дней

Примечание

* Поскольку в России цефотетан и цефокситин не используются, их рекомендуют заменять другими препаратами с сильной антианаэробной активностью, в частности, ингибиторозащищенными пенициллинами.

** Доксициклин по возможности следует назначать внутрь, так как инфузия препарата болезненна. Биодоступность доксициклина одинакова при пероральном и внутривенном введении. При тубоовариальном абсцессе часто вместе с доксициклином для усиления антианаэробной активности используют клиндамицин или метронидазол.

***Рекомендуемые цефалоспорины третьего поколения ограничены в полном охвате спектра анаэробов. Таким образом, до тех пор, пока не будет известно, что полная эрадикация анаэробов не важна для излечения острых ВЗОМТ, добавление метронидазола к схеме лечения с цефалоспорины третьего поколения целесообразно.

ность схем без метронидазола, в связи с чем метронидазол может быть отменен у пациенток с легким и среднетяжелым течением ВЗОМТ при плохой его переносимости.

Фторхинолоны не должны назначаться особенно у пациенток с высоким риском гонококковой этиологии ВЗОМТ (из-за роста резистентности *Neisseria gonorrhoeae* к фторхинолонам) [1, 2, 3].

Спектр действия антибактериальных препаратов или их комбинаций, назначаемых для лечения ВЗОМТ, должен включать большинство потенциальных возбудителей и прежде всего *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* (рис. 2) [12].

В рекомендациях CDC (Центры по контролю и предупреждению заболеваний, Атланта, США) 2015 года предлагаются два режима терапии – парентеральный для госпитализированных больных с ВЗОМТ и преимущественно пероральный для амбулаторных пациенток (табл. 3).

Эффективность пероральных и парентеральных режимов была продемонстрирована во многих рандомизированных исследованиях. Работ по непосредственному сравнению пероральных и парентеральных режимов не проводилось. В случаях, когда лечение начинают с парентерального введения антибиотиков, через 24 часа после улучшения состояния пациентку можно переводить на пероральную терапию [2].

По мнению В.Е. Радзинского, антибактериальная терапия показана только при наличии доказанного острого/обострения воспаления или его атрибутов (*Color; Tumor; Rubor; Dolor; Functio laesa*). В хронической стадии воспалительного процесса антибиотики не должны назначаться [13].

В этой связи приобретает патогенетическое значение рациональное использование иммуотропной терапии при ХВЗОМТ. Если иммунная система не справляется с чужеродными агентами из-за недостаточности ее функционирования, то воспаление развивается атипично (хронизация процесса) [14].

Хроническое воспаление – длительный (более 6 месяцев) воспалительный процесс, характеризующийся одновременным существованием признаков активного воспаления, повреждения тканей, продуктивной тканевой реакцией с инфильтрацией мононуклеарными клетками, а также не-

состоятельной репарацией повреждения. И в то же время не существует какого-либо единого срока, после которого воспалению присваивается статус хронического [15].

В частности, по мнению И.В. Давыдовского «предпосылкой хронического воспаления следует считать невозможность завершения острого воспаления регенерацией».

По образному сравнению, макрофаги – «примадонны хронического воспаления» [16]. Как известно, клетки макрофагально-моноцитарного ряда обеспечивают важнейшие функции, включая фагоцитоз и презентацию антигенов, инактивируют внеклеточно расположенные патогены и разрушают инфицированные клетки.

Токсические факторы инфекционных агентов подавляют фагоцитарную активность лейкоцитов. Как правило, незавершенный фагоцитоз приводит к хронизации воспалительного процесса и формированию вторичного иммунодефицита.

Как правило, хроническое воспаление – это аутоиммунный, мононуклеарно-инфильтративный процесс, при котором происходит инфильтрация тканей лимфоцитами, накопление и активное функционирование макрофагов в очаге воспаления. Очаг хронического воспаления уподобляется вновь возникшему периферическому лимфоидному органу (рис. 3).

Поэтому выбор патогенетической терапии ВЗОМТ должен быть адекватным и учитывать хронический характер

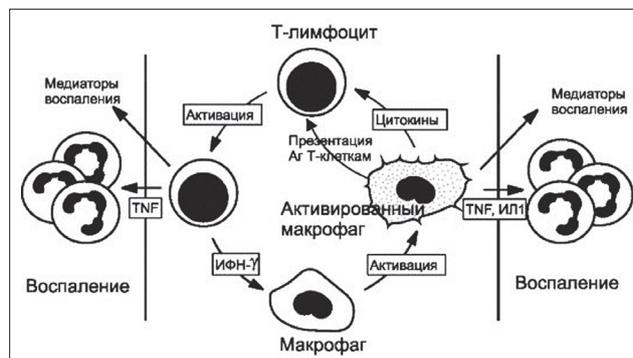


Рисунок 3 – Патогенез хронического воспаления [15]

заболевания. Назначение патогенетической терапии должно быть направлено не только на коррекцию имеющихся иммунологических нарушений различной степени выраженности, но и купирование воспалительных процессов, рассасывание фиброзных изменений и улучшение микроциркуляции, что особенно важно при ХВЗОМТ.

К таким патогенетическим подходам, отвечающим всем вышеуказанным требованиям, относится системная энзимотерапия (Вобэнзим Плюс), позволяющая решить целый комплекс важнейших проблем при хроническом течении воспалительного процесса (рис. 4).

Энзимы (от греч. *en zyme* – в дрожжах) или ферменты (от лат. *fermentatio* – брожение), представляют собой высокоспециализированный класс веществ белковой природы, используемый живыми микроорганизмами в качестве катализаторов для осуществления множества взаимосвязанных химических реакций. Каждый энзим воздействует на определенную биохимическую реакцию, поэтому их называют реакционно-специфическими ускорителями. Энзимные препараты блокируют воспалительный процесс, предотвращая при этом его патологическое развитие [17, 18, 19].

Основоположниками системной энзимотерапии принято считать профессора Макса Вольфа и биохимика Хелену Бэнитез, которые около 30 лет назад разработали смеси, состоящие из энзимов растительного и животного происхождения в оптимально подобранных комбинациях и концентрациях. Эти смеси получили название «энзимные смеси Вольфа и Бэнитез», а несколько позже было принято сокращение ВОБЭ-энзимы [17]. В современных лекарственных справочниках известен препарат под названием Вобэнзим Плюс (Мукос Фарма, Германия).

Системная энзимотерапия (Вобэнзим Плюс) включает целенаправленно подобранные ферменты животного (трипсин) и растительного (бромелайн) происхождения в сочетании с рутозидом. 1 таблетка Вобэнзима Плюс содержит трипсин 48 мг, бромелайн 90 мг, рутозид 100 мг.

По механизму действия Вобэнзима Плюс принято выделять его фибринолитическое, противоотечное и иммуномодулирующее свойства. Вобэнзим Плюс ускоряет лизис токсических продуктов обмена веществ из поврежденных тканей, нормализует вязкость крови и улучшает микроциркуляцию, а также снабжает ткани кислородом [20]. Рутозид, входящий в состав препарата, стабилизирует проницаемость сосудистой стенки. В отношении иммунной системы основными эффектами системной энзимотерапии являются: стимулирование регуляции моноцитов-макрофагов, естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение продукции патогенных иммунных комплексов, а также регуляция образования цитокинов [21]. Энзимные препараты обладают



Рисунок 4 – Основные эффекты системной энзимотерапии (СЭТ) при хроническом воспалительном процессе

способностью повышать концентрацию антибиотиков в тканях, особенно в области воспаления [17, 18, 19].

Таким образом, в лечении ИППП и ХВЗОМТ рекомендовано использовать системную энзимотерапию (Вобэнзим Плюс) в сочетании с антибактериальными препаратами. При таком сочетании системная энзимотерапия (Вобэнзим Плюс) значительно повышает эффективность антибактериальной терапии. Вобэнзим Плюс не только эффективен, но и безопасен, так как при использовании его по медицинским показаниям в рекомендуемых дозах не отмечено побочных реакций. Так же Вобэнзим Плюс снижает риск развития побочного действия антибактериальных препаратов [20].

Так, среди пациентов, получавших комплексную терапию хронического урогенитального хламидиоза, включающую антибактериальный препарат группы тетрациклинов (доксициклина моногидрата) в сочетании с системной энзимотерапией (Вобэнзим Плюс), эффективность клинического и микробиологического излечения составила 97,6%. Кроме того, у пациентов, получавших Вобэнзим Плюс, было установлено достоверное повышение содержания интерферона- γ и снижение содержания интерлейкина-1 β ($p < 0,05$), а также, отмечена тенденция к снижению содержания интерлейкина-6 [20].

По всей видимости, иммунопатологическими факторами, способствующими развитию хронических форм урогенитального хламидиоза и развития ХВЗОМТ, является дисбаланс цитокинового профиля, характеризующийся относительно большим повышением уровнем провоспалительных интерлейкинов, по отношению к уровню противовоспалительных интерлейкинов и повышение уровня лактоферрина в крови. При этом у таких больных отмечался высокий уровень $\alpha 2$ -макроглобулина в крови, что является отражением патологического изменения динамического равновесия в системе протеиназы/антипротеиназы, что способствует нарушению регуляции цитокинов и активности протеолитических реакций в организме.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что урогенитальная хламидийная инфекция характеризуется не только местными проявлениями со стороны мочеполовых органов, но и сопровождается патологическими процессами, в которые вовлечены универсальные системы регуляции гомеостаза, ответственные за защитные реакции организма от инфекции и функционирование его в условиях инфекционного процесса на системном уровне.

От состоятельности и типа реактивности универсальных систем регуляции больных будет зависеть исход динамического взаимодействия между микро- и макроорганизмом, а следовательно, и эффективность тех или иных терапевтических мероприятий.

Использование системной энзимотерапии (Вобэнзим Плюс) в комплексных лечебных мероприятиях у больных с ИППП и ХВЗОМТ выражается в патогенетически значимых изменениях: достоверном повышении содержания γ -интерферона и снижении уровней интерлейкина-1 β и α 2-макроглобулина в сыворотке крови. Положительный клинический эффект – 97,6%, снижается риск развития побочных проявлений от антибиотикотерапии [20].

Полученные результаты по действию системной энзимотерапии на патогенез иммуновоспалительного процесса и систему протеолиза обосновывают ее применение у больных с хронической хламидийной инфекцией. Автором получен патент РФ на изобретение: «Способ лечения хронической хламидийной инфекции урогенитального тракта» (Патент RU №2234924-2004).

Многогранный спектр лечебного действия системной энзимотерапии делает особенно перспективным ее применение в венерологии, гинекологии и урологии при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях репродуктивных органов.

Таким образом, при использовании Вобэнзима Плюс в комплексном лечении ИППП и ХВЗОМТ наблюдается хороший клинический эффект, который заключается в более быстром исчезновении клинических проявлений и быстром достижении ремиссии; улучшении показателей общего и местного иммунитета; существенном снижении риска рецидива.

ВЫВОД

Основной целью стратегии является создание комплексной системы мероприятий по диагностике и лечению ХВЗОМТ для предупреждения их распространения в популяции и профилактики нарушений репродуктивного здоровья.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке компании MUCOS PHARMA.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates. – Geneva: WHO, 2010

2 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // MMWR Recommendations and Reports. – 2015. – Vol. 64. – No. 3. – P. 78-82

3 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_Guidelines-Europe2015v5.pdf.

4 Хрянин А.А., Решетников О.В. Хламидийная инфекция: от науки к практике. – Киев: Издательство ООО Тетрис-принт, 2012. – 180 с.

5 Хрянин А.А. Частота выявления хламидийной и гонококковой инфекций и особенности сексуального поведения // Медицинский совет. – 2014. – №9. – С. 106-109

6 Хрянин А.А. Азитромицин в лечении хламидийной инфекции при воспалительных заболеваниях органов малого таза // Трудный пациент. – 2008. – №1. – С. 4-8

7 Sweet R.L., Gibbs R.S. Infectious Diseases of the Female Genital Tract. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 232 p.

8 Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. www.cnikvi.ru/docs/2015.

9 Хрянин А.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями // Лечащий врач. – 2012. – №3. – С. 2-11

10 Bjornelius E., Anagrus C., Bojs G. et al. Antibiotic treatment of symptomatic Mycoplasma genitalium infection in Scandinavia: a controlled clinical trial // Sex Transm Infect. – 2008. – Vol. 84. – No. 1. – P. 72-76

11 Haggerty C.L. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial Mycoplasma genitalium and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease // Sex Transm Infect. – 2008. – Vol. 84(5). – P. 338-342

12 Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методические рекомендации. – М., 2005

13 Радзинский В.Е. Акушерство и гинекология начала века. Перемены неизбежны // StatusPraesens. – 2015. – №2(25). – С. 7-10

14 Хрянин А.А. Наш ответ резистентности. Иммуномодулирующая терапия инфекций, передаваемых половым путем, с позиции доказательной медицины // StatusPraesens. – 2016. – №3(32). – С. 49-59

15 Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. – СПб.: Изд.: ЭЛБИ-СПБ, 2008. – 656 с.

16 Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. – М.: Изд.: Логосфера, 2014. – 624 с.

17 Юшук Н.Д., Малиновский М.Ю., Сундуков А.В. Системная энзимотерапия (Вобэнзим, Флогэнзим) в комплексном лечении вирусных гепатитов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – №2. – С. 53-55

18 Kleine M.W. Introduction to oral enzyme therapy // Int J Immunotherapy. – 1997. – No. 13. – С. 59-65

19 Kleine M.W., van Schaik W. Pharmacokinetic investigations – change of hydrolytic serum activity after oral application of an enzyme combination // J Inf Immunol Dis. – 1996. – No. 1. – С. 30-43

20 Хрянин А.А., Решетников О.В., Сафронов И.Д. Роль экзогенных протеолитических ферментов в иммуногенезе при урогенитальных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – №57. – С. 9-10

21 Lehmann P.V. Immunomodulation by proteolytic enzymes // *Nephrol Dial Transplant.* – 1996. – Vol. 11. – P. 682-691

REFERENCES

1 World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates. Geneva: WHO; 2010

2 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recommendations and Reports.* 2015;64(3):78-82

3 European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. Available from: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_Guidelines-Europe2015v5.pdf.

4 Hryanin AA, Reshetnikov OV. *Khlamidiinaya infekciya: ot nauki k praktike* [Chlamydia infection: from science to practice]. Kiev: Publishing Ltd. Tetris-print; 2012. P. 180

5 Hryanin AA. The incidence of chlamydial infections and gonokokkovoy and OCO-tures of sexual behavior. *Medicinskii sovet = Medical advice.* 2014;9:106-9 (In Russ.)

6 Hryanin AA. Azithromycin in the treatment of chlamydial infection in inflammatory diseases of the pelvic organs. *Trudnyi pacient = Difficult patient.* 2008;1:4-8 (In Russ.)

7 Sweet RL, Gibbs RS. Infectious Diseases of the Female Genital Tract. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. P. 232

8 *Klinicheskie rekomendacii po vedeniiu bolnykh s infekciyami, pe-redavaemyi polovym putem, i urogenitalnymi infekciyami. Rossiiskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov* [Clinical guidelines for the management of patients with infections, ne-redavaemyi sexually transmitted and reproductive tract infections. Russian society dermatologists and cosmetologists]. Available from: www.cnikvi.ru/docs/2015.

9 Hryanin AA, Stetsyuk OU, Andreeva IV. Chlamydia infection in gynecology and obstetrics: the tactics of patients in accordance with the modern foreign and Ross-cal recommendations. *Lechashhii vrach = Therapist.* 2012;3:2-11 (In Russ.)

10 Bjornelius E, Anagrus C, Bojs G. et al. Antibiotic treatment of symptomatic Mycoplasma genitalium infection in Scandinavia: a controlled clinical trial. *Sex Transm Infect.* 2008;84(1):72-6

11 Haggerty CL. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial Mycoplasma genitalium and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* 2008;84(5):338-42

12 Tikhomirov AL, Sarsaniya SI. *Sovremennye principy profilaktiki i lecheniya vospalitelnykh zaboolevaniy zhenskikh polovykh organov v operativnoi i neoperativnoi ginekologii. Metodicheskie rekomendacii* [Modern principles of prevention and treatment of pelvic inflammatory disease in a rapid and neoperativ-term gynecology. Guidelines]. Moscow; 2005

13 Radzinsky VE. Obstetrics and Gynecology of the century. change is inevitable. *StatusPraesens.* 2015;2(25):7-10 (In Russ.)

14 Hryanin AA. Our response to resistance. Immunomodulatory therapy infectious-tions, sexually transmitted infections, from a position of evidence-copper-cine. *StatusPraesens.* 2016;3(32):49-9 (In Russ.)

15 Zaichik AS, Churilov LP. *Obshhaya patofiziologiya s osnovami imunopatologii* [General pathophysiology of the basics of immunopathology]. St. Petersburg: Publishing ELBIS-Pb; 2008. P. 656

16 Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Aster JC. *Osnovy patologii zaboolevaniy po Robbinsu i Kotranu* [Basics of pathology of diseases by Robbins and Kotrane]. Moscow: Publ. Logosfera; 2014. P. 624

17 Yushchuk ND, Malinowski MY, Sundukov AV. Systemic enzyme (Wobenzym, Phlogenzym) in the complex Les cheni viral hepatitis. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases.* 2001;2:53-5 (In Russ.)

18 Kleine MW. Introduction to oral enzyme therapy. *Int J Immunotherapy.* 1997;13:59-65

19 Kleine MW, van Schaik W. Pharmacokinetic investigations – change of hydrolytic serum activity after oral application of an enzyme combination. *J Inf Immunol Dis.* 1996;1:30-43

20 Hryanin AA, Reshetnikov OV, Safronov ID. The role of exogenous proteolytic enzymes in immunogenesis with urogenital infections. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2012;57:9-10 (In Russ.)

21 Lehmann PV. Immunomodulation by proteolytic enzymes. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:682-91

ТҰЖЫРЫМ

А.А. ХРЯНИН^{1,2}

¹РФ Денсаулық министрлігінің Федералды мемлекеттік бюджеттік білім беру мекемесі ЖБ «Новосібір мемлекеттік медицина университеті»

²«Акушер-гинекологтар мен дерматовенерологтар қауымдастығы» РҚҰ, Новосібір, Ресей

КІШІ ЖЫНЫС ОРГАНДАРЫНЫҢ СОЗЫЛМАЛЫ ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫ-ҰЗАҚ РЕМИССИЯҒА ҚОЛ ЖЕТКІЗУ СТРАТЕГИЯСЫ МЕН ТЕРАПИЯНЫ РАЦИОНАЛДЫ ПАЙДАЛАНУ

Атаулы шолуда кіші жыныс мүшелерінің қабыну аурулары жайлы заманауи ресейлік және халықаралық мәліметтер, сондай-ақ мүмкіндік терапия жолдары көрсетілген.

Негізгі сөздер: Вобэнзим плюс, энзимдер, клиникалық әсер, иммунологиялық әсер, ісінуіге қарсы әсер, фибринолитикалық әсері, хломидий, қабыну.

SUMMARY

A.A. KHRYANIN^{1,2}

¹Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of Ministry of healthcare of the Russian Federation,

²Regional Social Organization “Association of obstetrician-gynecologists and dermatovenerologist”, Novosibirsk, Russia

INVETERATE PELVIC INFLAMMATORY DISORDERS – STRATEGY OF THE ACHIEVEMENT OF LONG-LASTING REMISSION AND RATIONAL APPROACH TO THERAPY

The review provides modern Russian and international treatment on the Pelvic Inflammatory Disease.

Key words: Wobenzim plus, enzymes, clinical effect, immunological effect, decongestant effect, fibrinolytic effect, chlamydia, inflammation.

Для ссылки: Хрянин А.А. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза – стратегия достижения длительной ремиссии и рациональный подход к терапии // *Medicine (Almaty).* – 2017. – No 1 (175). – P.

Статья поступила в редакцию 13.01.2017 г.

Статья принята в печать 27.01.2017 г.