

65. Кузнецкий Ю.Я. Распространенность уретрита, а также инфекций, передаваемых половым путем, у пациентов с отдельными формами хронического простатита. Вестник дерматологии и венерологии. 2006; 4: 57—61.
66. Anothaisintawee T., Attia J., Nickel J.C., Thammakraisorn S., Numthavaj P., McEvoy M., Thakkinstian A. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. JAMA. 2011; 305(1): 78—86.
67. Валеева С.А., Курмангалиева А.Б., Темиргалиев С.А. Частота и спектр инфекций, передаваемых половым путём (ИППП), у больных хроническим простатитом. В кн.: Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. Москва, 7—10 июня 2005 г. М.; 2005: 68—9.
68. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Александров В.П. Клинико-иммунологические нарушения у больных хроническим простатитом, обусловленным урогенитальной инфекцией. Урология. 2006; 3: 74—9.
69. Леукалюк Ю.Ф., Уразов Ф.Ф. Информативность исследования секрета предстательной железы на инфекции, передаваемые половым путем, у больных хроническим простатитом. В кн.: Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Санкт-Петербург, 25—27 сентября 2007 г. СПб.; 2007: 135.
70. Cunningham K.A., Beagley K.W. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. Biol. Reprod. 2008; 79(2): 180—9.
71. Lewis D.A. The Gonococcus fights back: is this time a knock out? Sex. Transm. Infect. 2010; 86(6): 415—21.

Поступила 27.11.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.146-002.2-022:579.882/.887]-078-08

## Оптимизация алгоритма диагностики и лечения хронического рецидивирующего цервицита

А.В. Молочков<sup>1</sup>, З.Е. Константинова<sup>2</sup>, Г.Э. Баграмова<sup>1</sup>, С.В. Мураков<sup>2</sup>, А.В. Вередченко<sup>2</sup>, И.Г. Образцов<sup>2</sup>, А.С. Прозоров<sup>2</sup>, С.А. Попков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра дерматовенерологии (зав. — проф. А. В. Молочков) факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов; <sup>2</sup>НУЗ Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО Российские железные дороги, Московская область

*Обследовали 138 молодых нерожавших женщин, планирующих беременность, у которых в анамнезе отмечены частые рецидивы хламидийной и микоплазменной инфекций урогенитального тракта. Установили, что такой кольпоскопический признак, как помутнение содержимого закрытых желез шейки матки (наботовы кисты), говорит об инфицированности железы. Выявили, что хламидийная и микоплазменная инфекции могут длительно и бессимптомно персистировать в наботовых кистах. Разработали подход к выбору методов диагностики и лечения.*

Ключевые слова: шейка матки, хронический цервицит, хламидиоз, микоплазмоз, эктопия шейки матки, наботовы кисты

### OPTIMIZATION OF ALGORITHM OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC RELAPSING CERVICITIS

A.V.Molochkov, Z.E.Konstantinova, G.E.Bagramova, S.V.Murakov, A.V.Veredchenko, I.G.Obratsov, A.S.Prozorov, S.A.Popkov

*A total of 138 young nulliparous women planning pregnancy were examined. Analysis of their case histories showed frequent relapses of chlamydial and mycoplasmic infections of the urogenital tract. Such a colposcopic sign as "opacity" of the contents of closed glands of the cervix uteri (Nabote's cysts) indicated infection of the gland. Chlamydial and mycoplasmic infections could persist asymptotically for a long time in Nabote's cysts. An approach to choice of diagnostic and therapeutic methods has been developed.*

Key words: cervix uteri, chronic cervicitis, chlamydia, mycoplasmosis, ectopic cervix uteri, Nabote's cysts

Псевдоэрозии шейки матки занимают ведущее место в структуре фоновых процессов этой локализации, их выявляют у 38,8% женщин, а среди женщин до 25 лет — у 54,2% [1]. В международной номенклатуре болезней (Женева, 1992) термин «псевдоэрозия» отсутствует. Однако согласно отече-

ственной классификации Е.Б. Рудаковой, В.Н. Прилепской [2], выделены врожденные, приобретенные и рецидивирующие псевдоэрозии. По мнению авторов, в механизме возникновения, персистенции и рецидивирования псевдоэрозии шейки матки важную роль играют воспалительные процессы влага-

#### Сведения об авторах:

Молочков Антон Владимирович — д-р мед. наук, профессор (antmd@yandex.ru); Константинова Зоя Евгеньевна — врач-дерматовенеролог; Баграмова Гаянэ Эрнстовна — канд. мед. наук, доцент; Мураков Станислав Вячеславович — канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог; Вередченко Александр Викторович — канд. мед. наук, ассистент, врач-гинеколог; Образцов Илья Геннадьевич — врач-гинеколог; Прозоров Александр Сергеевич — канд. мед. наук, доцент, врач-гинеколог; Попков Сергей Александрович — д-р мед. наук, проф.

лица и шейки матки, которые сочетаются с псевдоэрозией в 72,1% случаев.

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) и микоплазмоз являются достаточно широко распространенными инфекциями у женщин. Эти инфекции могут протекать бессимптомно, часто хронизируются, рецидивируют и сопровождаются различными осложнениями, которые нередко становятся причиной бесплодия и невынашивания беременности. Во всем мире отмечается рост количества перинатальных поражений ЦНС с неблагоприятным исходом, особенно у недоношенных детей, причиной преждевременного рождения которых часто является урогенитальная инфекция у матери. При этом все большую роль приобретают инфекции, этиология которых связана с такими передаваемыми половым путем возбудителями, как хламидии, микоплазмы и вирусы. Заболевание у беременной нередко протекает бессимптомно, однако риск внутриутробного инфицирования плода достаточно высок. Так, при хламидийных и микоплазменных инфекциях у матери вероятность их передачи ребенку составляет 40—70%. При изучении особенностей течения раннего неонатального периода у инфицированных хламидиями и микоплазмами детей установлены такие клинические формы заболевания, как генерализованная инфекция с поражением легких, сердца, ЦНС, пищеварительного тракта, печени и других органов, заканчивающаяся смертью ребенка в первые часы и дни после рождения [3].

Есть данные, указывающие на роль хламидий и микоплазм в возникновении предраковых заболеваний шейки матки. Кроме того, уреоплазма может являться проводником вирусов и участвовать в патогенезе злокачественной метаплазии эпителия шейки матки [4]. В США и странах Скандинавии распространенность хламидийной и микоплазменной инфекций среди всех заболеваний, передаваемых половым путем, составляет 5%, в России — 19% [5].

Методы диагностики УГХ и микоплазмоза постоянно совершенствуются. Однако проблема лечения этих инфекций по-прежнему актуальна, что обусловлено не только неуклонным ростом числа заболевших, но и высоким процентом рецидивов УГХ и микоплазмоза у пациенток, получивших один или несколько курсов антибиотикотерапии. По данным разных исследователей, частота рецидивов УГХ и микоплазмоза после антибиотикотерапии составляет от 4 до 52%. Проблема осложняется тем, что в настоящее время нет единой концепции причин развития, течения и вариантов персистенции хламидийной и микоплазменной инфекций.

Первичные вагиниты при УГХ встречаются достаточно редко, так как хламидии не способны размножаться в многослойном плоском эпителии, покрывающем шейку матки. Самая частая форма УГХ у женщин — хламидийный цервицит, протекающий у большинства (до 80%) из них бессимптомно [6]. Кроме того, при цервицитах различной этиологии хламидийную инфекцию выявляют у 1040 (15%) на 100 000 женщин. *Chlamydia trachomatis* — облигатные внутриклеточные паразиты, тропные к цилиндрическому эпителию и передаваемые преимущественно половым путем. Поэтому первичным очагом поражения, как правило, является шейка матки. Довольно часто встречается сочетание псевдоэрозии, УГХ и микоплазмоза.

Все микроорганизмы семейства *Mycoplasmataceae* обозначают как микоплазмы, которые включают более 100 видов. Половой путь передачи *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. fermentans*, *Ureaplasma urealyticum* в настоящее время считается доказанным. Они способны вызывать такие заболевания, как бесплодие, воспалительные процессы органов малого таза, невынашивание беременности, преждевременные роды, перинатальную патологию и мертворождение. Один из основных факторов, определяющих патогенность микоплазм, — их способность прикрепляться к мембране клетки хозяина, в результате чего возможно изменение антигенного состава взаимодействующих мембран с индукцией различных аутоиммунных реакций и иммуносупрессией. Клинико-морфологические признаки микоплазменной инфекции не отличаются от заболеваний, вызываемых другими микроорганизмами. Микоплазмы способны провоцировать возникновение локальной инфекции и не проникать в подлежащие ткани. При обследовании боль-

ных урогенитальным микоплазмозом вульвовагинит выявляют у 40—50%, бактериальный вагиноз — у 45—50%, эндоцервицит — у 50—60%, цистит — у 40—50% [7].

Развитие цервицита нередко сопровождается десквамацией многослойного плоского эпителия шейки матки с образованием истинной эрозии или псевдоэрозии (эктопии цервикального эпителия). Кроме того, цилиндрический эпителий может разрастаться в глубину тканей влажной части шейки матки, образуя железистые ходы, ветвящиеся наподобие щечных желез, т.е. возникают так называемые эрозийные железы. Эрозийные железы могут возникать и другим путем, а именно в толщу воспалительно-измененной влажной части могут пролиферировать щечные железы из канала шейки матки. Цервикальные эктопии недолговечны, так как обычно происходит замещение цилиндрического эпителия цервикального типа многослойным плоским эпителием влажной части в так называемой зоне трансформации. Эпидермизация может происходить двояким путем: 1) многослойный плоский эпителий перекидывается мостиком через выводные протоки эрозийных желез, как бы перекрывая их, что бывает чаще; 2) многослойный плоский эпителий проникает в эрозийные железы и замещает цилиндрический. При первом варианте эпидермизации эрозийные железы оказываются как бы закупоренными, лишены выводных протоков. В виду того что железистый эпителий эрозийных желез продолжает секретировать, а отток секрета отсутствует, эрозийные железы превращаются в кисты — в так называемые наботовы кисты или закрытые железы. Последние могут достигать от 2—3 мм до 2—3 см в диаметре и существовать неопределенно длительное время. При наличии инфекции содержимое кист может быть инфицировано и служить благоприятной средой для вегетации бактерий.

При самопроизвольном вскрытии наботовых кист (как результат продолжающейся секреции цилиндрического эпителия и вследствие внутритканевого напряжения особенно при беременности и в родах) они могут быть источником реинфекции после наступившего кажущегося излечения женщины.

Лабораторная диагностика УГХ и микоплазмоза представляет известные трудности, что обусловлено недостаточной информативностью существующих методов при их изолированном использовании. Это позволило нам обобщить опыт по использованию различных методов выявления УГХ и микоплазмоза у женщин с частыми рецидивами заболевания.

В диагностике и контроле терапии УГХ и микоплазмоза широко используют качественное выявление ДНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологические методы (определение антител к антигенам *Ch. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*). Антитела класса IgA к видоспецифичным антигенам хламидий и микоплазм — маркер острой или хронической инфекции. Они обеспечивают местный иммунитет в слизистых оболочках, где наблюдается их максимальная концентрация. Антитела класса IgA выявляют в крови через 10—15 дней после первичного внедрения инфекционного агента в организм. Снижение концентрации антител класса IgA происходит через 3 мес. При хронизации процесса их обнаруживают постоянно. Титр антител класса IgA увеличивается при обострении хронического процесса или повторном заражении (титр 1:50), а снижается после проведения эффективной терапии. Этот вид антител после полного излечения в крови не определяется.

Антитела класса IgG к видоспецифичным антигенам хламидий и микоплазм — маркер перенесенной или текущей инфекции. Они проявляются через 15—20 дней после внедрения в организм инфекционного агента и сохраняются в течение нескольких лет, иногда даже пожизненно («серологический шрам»). Обнаружение антител класса IgG указывает на перенесенную инфекцию. Это специфические, высокоактивные антитела, однако стойкого иммунитета против хламидийной и микоплазменной инфекций они не обеспечивают. Титр IgG снижается при излечении и затихании процесса.

## Материалы и методы

Для решения поставленных задач обследовали 138 молодых нерожавших женщин, планирующих беременность, у которых

в анамнезе выявлены частые рецидивы хламидийной и микоплазменной инфекций урогенитального тракта. У всех пациенток проводили исследование мазков-соскобов из цервикального канала на хламидийную и микоплазменную инфекции методом ПЦР, который дал отрицательный результат. Одновременно для верификации диагноза исследовали сыворотку крови с помощью серологического метода определения антител класса IgA к видоспецифичным антигенам *Ch. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealiticum* методом иммуноферментного анализа (ИФА) со специфическим антигеном.

## Результаты и обсуждение

Проводили осмотр шейки матки в зеркалах и расширенную кольпоскопию. При проведении расширенной кольпоскопии применяли стандартные пробы с 3% уксусной кислотой и пробу Шиллера с использованием 3% раствора Люголя. Осмотр проводили последовательно, обращая внимание на рельеф и цвет слизистой оболочки, границу многослойного плоского и цилиндрического эпителиев, наличие закрытых желез (ovuli nab.). При проведении кольпоскопии у всех больных с частыми рецидивами хламидийной и микоплазменной инфекций обнаружили доброкачественные кольпоскопические картины, у 96 — множественные или единичные наботовы кисты, у 42 — простые зоны трансформации с устьями открытых желез. Важным диагностическим признаком следует отметить цвет содержимого закрытых желез. У 93 женщин выявили единичные или множественные кисты с мутным гноевидным содержимым в отличие от простых кист с прозрачным содержимым. Данный признак свидетельствовал о наличии локального воспалительного процесса, что было подтверждено результатами исследования секрета закрытых желез методом ПЦР, который у 34 пациенток верифицировал ДНК возбудителя в измененном секрете закрытой железы. При ПЦР-диагностике секрета наботовых кист с прозрачным содержимым специфического возбудителя не выявили, что подтверждается результатами и других наших исследований. Следовательно, помутнение содержимого закрытых желез у 36,6% больных отражает инфицированность желез.

По результатам исследования секрета закрытых желез методом ПЦР *Ch. trachomatis* выявили у 20 пациенток (21,5% с помутнением содержимого наботовых кист), *M. hominis* — у 5 (5,4%), сочетание *U. urealiticum* и *M. hominis* — у 2 (2,2%), сочетание *Ch. trachomatis* и *U. urealiticum* — у 4 (4,3%), *Ch. trachomatis*, *U. urealiticum* и *M. hominis* — у 3 (3,2%). Таким образом, основным возбудителем, персистирующим в секрете закрытой железы, оказалась *Ch. trachomatis*, а *U. urealiticum* и *M. hominis* являлись сопутствующим инфекционным агентом. Данные результаты ПЦР-диагностики сочетаются с высоким диагностическим титром anti-*Chlamydia*-IgA, anti-*Mycoplasma hominis*-IgA и anti-*Ureaplasma urealiticum*-IgA. Длительная персистенция *Ch. trachomatis* у пациенток с частыми рецидивами, по-видимому, связана с недостаточной концентрацией антибиотиков в секрете закрытой железы, что обусловлено дистрофическими изменениями цилиндрического эпителия.

В своей работе мы применили комплексную терапию рецидивирующего хламидийного и микоплазменного цервицита, включающую этиологическое, патогенетическое лечение и местное воздействие на очаги поражения высокоэнергетическим CO<sub>2</sub>-лазерным излучением мощностью 15—20 Вт. В качестве этиотропной терапии назначали джозамицин (вильпрафен) по 500 мг 3 раза в сутки в течение 21 сут. Системную антибиотикотерапию дополняли в профилактических целях антимикотиком натамицином (пимафуцин).

В качестве патогенетической терапии использовали следующие средства и методы. На 1-м этапе при единичных закрытых железах после широкого вскрытия кисты производили CO<sub>2</sub>-лазерную (Ланцет-2) абляцию слизистого секрета и эпителиальной выстилки кисты, создающую условия для ликви-

дации очага хронического воспаления. При множественных закрытых железах и наличии эктопии цилиндрического эпителия с незавершенной зоной превращения производили CO<sub>2</sub>-лазерную вапоризацию в пределах здоровых тканей с захватом нижней трети цервикального канала шейки матки. Как правило, операцию производили на 5—7-е сутки менструального цикла на фоне 7-дневного приема джозамицина (вильпрафен). На 2-м этапе назначали иммунокорректирующие, ферментные препараты, гепатопротекторы и средства, используемые для биокоррекции.

Результаты анализа лабораторных показателей в отдаленные сроки показали отсутствие рецидивов хронического хламидийного и микоплазменного цервицита у больных с реконвалесценцией, что подтверждает эффективность проведенной терапии.

Хламидийная и микоплазменная инфекции могут длительно и бессимптомно персистировать в закрытых железах шейки матки. Для выявления и лечения рецидивирующего УГХ и микоплазмоза необходима комплексная оценка методов диагностики с последующим удалением очагов инфекции. С целью профилактики перинатальной патологии плода и новорожденного требуется выявление групп риска среди супружеских пар на этапе планирования семьи, а при наличии инфекции урогенитального тракта — санация женщин вне беременности.

## Выводы

1. Кольпоскопический признак — помутнение содержимого ретенционных кист в 36,6% случаев говорит об инфицированности желез. Этиологическим агентом может быть хламидийная, микоплазменная, уреаплазменная инфекции (как самостоятельные, так и в сочетании), длительно и бессимптомно персистирующие в закрытых железах шейки матки. Наботовы кисты могут быть причиной рецидивирования УГХ и микоплазмоза особенно во время беременности.

2. Эктопии с наличием наботовых кист с мутным содержимым, наличием в анамнезе цервицита неясной этиологии особенно у нерожавших женщин — показание к дополнительным методам обследования и при необходимости к лазерохирургическому лечению с последующим назначением этиотропной и патогенетической терапии. ПЦР содержимого мутной наботовой кисты осуществляют перед удалением наботовых кист для подтверждения правильности выбранной тактики лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рудакова Е.Б. Псевдоэрозии шейки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск; 1996.
2. Иванова А.А. Комплексная диагностика и дифференцированное лечение заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного периода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
3. Евсюкова И.И. Роль инфекционного фактора в развитии перинатальной патологии плода и новорожденного. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1997; 4: 25—7.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М.: Филян; 1997.
5. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Амосов А.В., Безруков Е.А., Крутинов Г.Е., Курьин П.В. Заболевания мочеполовых органов. М.: Литера; 2007.
6. Кисина В.И. Урогенитальный хламидиоз. Оптимальная программа лечения. Consilium Medicum. 2006; приложение 1: 36—8.
7. Кулаков В.И., Серов В.Н., ред. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практических врачей. М.: Литтерра; 2005.

Поступила 24.12.12