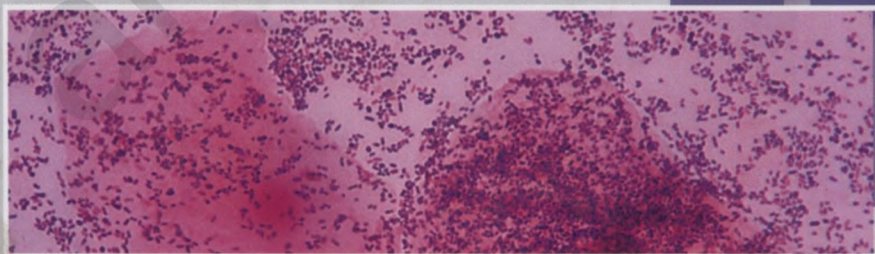
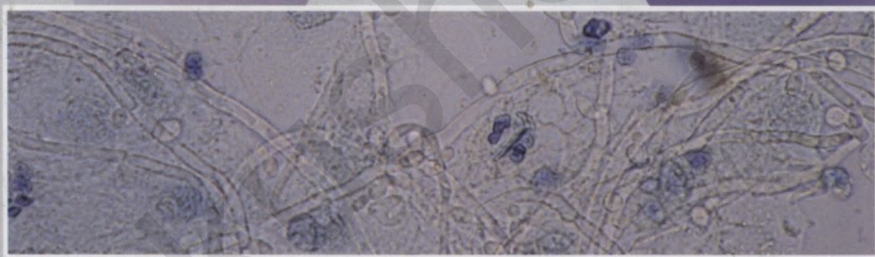


Инфекции в акушерстве и гинекологии

Иллюстрированное руководство

Эйко Э. Петерсен



Эйко Э. Петерсен

Инфекции в акушерстве и гинекологии

Перевод с английского

Под общей редакцией В.Н.Прилепской



Москва
«МЕДпресс-информ»
2007

Содержание

I Общие положения

1 Патогенные микроорганизмы	15
Нормальная микрофлора и вирулентность	16
Вирусы	16
Бактерии	17
Грибы	23
Простейшие	23
Нормальная микрофлора	24
Значение отдельных видов и штаммов бактерий	30
2 Защитные системы	36
Функции иммунной системы и нарушения ее функционирования	36
Общие защитные механизмы	36
Системы неспецифической гуморальной защиты	37
Система неспецифической клеточной защиты	37
Система специфической гуморальной защиты	37
Система специфической клеточной защиты	39
Патология иммунной системы	40
3 Выявление патогенных микроорганизмов	41
Общие замечания	41
Выявление бактерий	42
Выявление вирусов	45
Выявление грибов	46
Выявление простейших	51
Серологическая диагностика и обнаружение антител	51
Специальные методики обнаружения патогенов	58
Обнаружение возбудителей при помощи методик молекулярной биологии	59
Диагностика пренатальных инфекций	62
4 Противоиnфекционные препараты (антибактериальные, вирусостатические, противогрибковые, противопаразитарные, антисептические средства, иммуноглобулины)	63
Антибактериальные средства	63
β-лактамы антибиотики	65
Другие антибактериальные препараты	69

Вирусостатические препараты	76	Антисептики	81
Противогрибковые препараты	78	Иммуноглобулины	81
5 Признаки инфекции	85		
Иммунные реакции	85	Общие симптомы	86
Локальные симптомы	85	Лабораторные показатели	87
6 Диагностика инфекций при гинекологическом исследовании	93		
Кольпоскопия	93	Микроскопическое исследование	93
Определение pH выделений	93	Биопсия	97
Аминная проба	93		

II Инфекции и их профилактика

7 Гинекологические инфекции	100		
Инфекции вульвы (вульвит). Внедрение инфекции и патогенез	100	Сифилис (<i>Lues venerea</i>)	142
Уход за кожей аногенитальной области	104	Бартолинит, эмпиема и киста бартолиновой железы	147
Вульвиты грибковой этиологии	104	Гнойный гидраденит/ свищевая пиодермия	148
Кандидоз	104	Шаровидные угри (<i>Acne conglobata</i>)	150
Инфекции, вызываемые другими грибами	112	Инвазия лобковыми вшами (педириаз)	150
Вульвиты бактериальной этиологии	113	Инвазия клещами (чесотка)	152
Пиодермия вульвы и перивульварной области	113	Дифференциальная диагностика вульвита неинфекционного генеза	152
Инфекции, вызываемые золотистым стафилококком	113	Инфекции влагалища (вагиниты)	158
Инфекции, вызванные стрептококками группы А	117	Вагинит, вызванный грибковой инфекцией	158
Вульвит, вызываемый вирусами	120	Вагинит, вызванный вирусной инфекцией	162
Генитальный герпес	120	Вагинит, вызванный протозойной инфекцией	163
Контагиозный моллюск	131	Вагиниты, вызываемые бактериями	167
Опоясывающий лишай вульвы	132	Бактериальный вагиноз	171
Другие формы вульвита	132	Влагалищные инфекции, вызываемые другими бактериями, их частота и выявление	176
Вестибулярный аденит/вестбулит	132	Вагиниты немикробной этиологии	178
Плазмочитарно-клеточный вульвит (вульвит Зуна)	134		
Инфекции вульвы, не сопровождающиеся болевой реакцией	134		
Инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ)	135		

Инфекции шейки матки (цервициты)	181	Раневая послеоперационная инфекция	212
Хламидийные инфекции	182	Перитонит	214
Гонококковый цервицит	191	Сепсис	215
Первичный сифилитический аффект шейки матки	193	Септический шок	219
Цервицит, вызванный другими бактериями	193	Синдром токсического шока (СТШ)	219
Генитальный герпес шейки матки	194	Газовая гангрена	221
Папилломавирусная инфекция шейки матки	196	Инфекции мочевых путей (ИМП)	222
Дифференциальная диагностика цервицита	199	Бактериурия	223
Восходящие инфекции внутренних половых органов	200	Хронический интерстициальный цистит	227
Эндометрит	201	Туберкулез	227
Эндометрит у амбулаторных пациенток	201	Туберкулез половых органов	228
Сальпингит	204	Туберкулез и беременность	230
Тубоовариальное образование воспалительного генеза, тубоовариальный абсцесс	211	Инфекции у пациентов с нарушениями иммунитета и нейтропенией	230
		Аспергиллез	231

8 Инфекционные заболевания во время беременности 232

Введение	232	Инфекции, вызываемые энтеровирусами (полиовирусы, коксакивирусы, эховирусы)	260
Вирусные инфекции	235	Ротавирусная инфекция	260
Общие замечания	235	Гепатиты	260
Краснуха (германская корь)	235	Лимфоцитарный хориоменингит (ЛХМ)	266
Инфекционная эритема («пятая болезнь»)	239	Центральноевропейский энцефалит (ЦЕЭ)	266
ВИЧ-инфекция (СПИД)	242	Грипп	267
Генитальный герпес	247	Бактериальные инфекции и зоонозы	267
Цитомегаловирусная инфекция	251	Сифилис (Lues)	268
Первичная ЦМВ-инфекция при беременности	252	Листериоз	270
Ветряная оспа	255	Боррелиоз (болезнь Лайма)	273
Опоясывающий герпес (опоясывающий лишай)	257	Эрлихиоз	275
Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (инфекционный мононуклеоз, мультигландулярный аденоз, болезнь Пфайфера)	258	Токсоплазмоз	275
Инфекции, вызванные вирусом герпеса человека 6-го типа	259	Малярия	280
Корь	259	Инфекции, вызываемые стрептококками группы А	281
Свинка (эпидемический паротит)	259	Коклюш	283
		Инфекции, вызываемые сальмонеллами (сальмонеллез)	283
		Инфекции, вызываемые <i>Campylobacter fetus</i> и <i>C. jejuni</i>	284
		Лихорадка Ку	285

Инфекции, вызываемые стрептококками группы В	285	Синдром амниотической инфекции (САИ).	297
Бактериальный вагиноз	288	Лихорадка во время беременности.	298
<i>Escherichia coli</i> и другие патогенные представители кишечной флоры.	289	Трихомоноз во время беременности	298
Инфекции, вызывающие поздние выкидыши, невынашивание беременности и преждевременные роды	290	Туберкулез во время беременности	299
Профилактика позднего выкидыша и преждевременных родов.	293	Беременность и риск тропических инфекций	299
Преждевременный разрыв плодных оболочек и инфекция	294	Малярия	299
		Гепатит А	300
		Лихорадка денге.	300

9 Перинатальные и послеродовые инфекции 301

Инфекции, возникающие в связи с родами	301	Поздний самопроизвольный выкидыш, не сопровождающийся лихорадкой.	309
Послеродовой сепсис.	302	Риск инфекции у матери для новорожденных	310
Эндометрит и раневая инфекция	305	Роды в воде и риск инфекции	310
Инфекции после кесарева сечения	307		
Самопроизвольный выкидыш, сопровождающийся лихорадкой.	309		

10 Воспаление молочных желез 311

Мастит	311	Другие формы воспаления молочных желез и дифференциальный диагноз	316
------------------	-----	---	-----

11 Инфекции, передающиеся половым путем 320

Гонорея	320	Шанкرويد (венерическая язва)	321
Сифилис (люэс)	321	Паховая гранулема	322
Венерическая лимфогранулема (ВЛГ)	321		

12 Гельминтозы 323

Острицы (оксиуриды)	323	Гельминтные инфекции, приобретенные в тропических странах	325
Другие виды червей-паразитов, встречающихся в умеренных климатических зонах	324		

13 Инфекционные заболевания других отделов тела 327

Пневмония.....	327	Артрит.....	328
Аппендицит.....	327		

14 Инфекции, возникающие в результате умышленных действий самих пациентов..... 329

Синдром Мюнхгаузена	329
---------------------------	-----

15 Профилактика инфекций 330

Риск инфекций и меры по его предотвращению.....	330	Химиопрофилактика вирусных инфекций.....	334
Венопункция и уход за внутривенным катетером	330	Тактика в случае профессионального риска инфицирования ВИЧ.....	334
Предоперационная дезинфекция	331	Профилактика инфекций глаз у новорожденных	335
Дренирование раны	331	Вакцинация новорожденных против туберкулеза.....	336
Уход за раной.....	331	Вакцинация во время беременности	336
Катетеризация мочевого пузыря	332	Вакцины	336
Профилактика бактериальных инфекций	332	Межлекарственные взаимодействия	339
Иммунопрофилактика вирусных инфекций	334		

Приложения

Литература	341
------------------	-----

Благодарности

Я хотел бы воспользоваться возможностью и поблагодарить мою жену, Дагмар, за ее разумные советы и творческий потенциал. Она поддерживала и воодушевляла меня в течение всего этого времени, особенно тех лет, которые были посвящены написанию этой книги.

Помимо этого я хотел бы поблагодарить всех моих коллег, которые обращались ко мне с возникающими у них вопросами и доверяли мне своих «трудных» пациентов. Многие знания мы приобретали совместно, делаясь друг с другом своим опытом, поэтому без их помощи эта книга не стала бы такой, какой Вы ее видите.

Предисловие

Начиная с середины XIX века борьба с инфекцией являлась неотъемлемой составляющей прогресса акушерства и гинекологии. В настоящее время трудно представить себе эпидемии родильной лихорадки, бушевавшие в те дни в акушерских госпиталях. Игнац Филипп Земмельвейс, 29-летний помощник врача в первом акушерском госпитале Вены (Австрия), был среди тех пионеров, наблюдения и смелость которых вымостили длинную и трудную дорогу, которая привела к имеющимся в настоящее время сложнейшим методам диагностики и лечения. Мы легко забыли о том, что борьба с инфекцией привела нас к исключительным достижениям не только в акушерстве, но и в медицине в целом. Без этих успехов развитие хирургии до современного уровня было бы просто немислимым.

В течение XIX века наука об инфекциях, в ее широком смысле, развивалась в традиционную научную отрасль, давшую начало важным открытиям и направлениям, в том числе в области акушерства и гинекологии. Были раскрыты специфические для специальности проблемы в области бактериологии нормальной влагалишной флоры, инфекции генитальной области и такие их последствия, как тяжелые дисфункции репродуктивной системы, акушерские инфекции и их последствия для матери и плода.

Даже теперь эта наука постоянно ставит перед нами новые неожиданные задачи, решение которых часто жизненно необходимо. Так, некоторые тяжелые вирусные инфекции до сих пор не поддаются терапии. Поэтому при-

стальное внимание к инфекционным заболеваниям является абсолютно необходимым в акушерско-гинекологической практике и должно, с одной стороны, включать сотрудничество с соответствующими теоретическими дисциплинами, а с другой – знакомство специалистов этих дисциплин с конкретными проблемами.

В течение многих лет одним из таких специалистов является Эйко Э. Петерсен, который получил признание благодаря систематическим клиническим исследованиям в области гинекологических инфекций. В основе представленной монографии лежит его практический и научный опыт. В общем разделе книги представлен обзор состояния инфекционной науки в целом с учетом специфических особенностей дисциплины. Обширный специальный раздел охватывает весь диапазон вопросов и проблем гинекологии, имеющих отношение к инфекционным заболеваниям. Эта книга своевременно заполняет пробел в области учебных пособий. Она не только предоставляет информацию, становясь при этом незаменимым руководством, но благодаря ориентированному на клиническую практику формату окажет непосредственное воздействие на качество наших действий. Я искренне надеюсь, что это пособие получит широкое распространение среди коллег-специалистов.

Йозеф Зандер,

почетный профессор гинекологии и акушерства,

*Университет Мюнхена,
Мюнхен, Германия*

Предисловие

Диагностика специфических и в особенности неспецифических инфекций в гинекологии даже в настоящее время более трудна, чем кажется на первый взгляд. Культивирование отдельных микроорганизмов, обитающих в области вульвы и влагалища, до сих пор представляет собой трудную и дорогостоящую задачу, а патогенез многих инфекций остается до конца не понятным.

Поэтому попытка автора дать гинекологам некоторое представление об этой сфере диагностики и ряде многообразных проблем акушерства и гинекологии должна приветствоваться во всех отношениях.

Доктор Петерсен является одним из немногих гинекологов, имеющих длительный опыт в области микробиологии и вирусологии. Это становится

очевидным при прочтении общего раздела книги. Я нашел этот раздел особенно полезным для прочтения не только для гинекологов, но и для всех практикующих врачей.

Современные сведения о многих давно известных и новых инфекциях четко структурированы и очень хорошо иллюстрированы. Благодаря этому книга, несомненно, является важным справочным пособием для практикующих врачей. Более того, она ясно позволяет понять, что область инфекционных болезней является в первую очередь областью познаний.

*Ганс Ноте,
почетный профессор
гигиены и микробиологии,
Университет им. Гете,
Франкфурт-на-Майне, Германия*

Введение

Наука об инфекциях продолжает изменяться. В последние годы осведомленность об инфекциях значительно возросла. Вряд ли можно найти более тревожное сообщение, чем то, в котором говорится о недавно открытом заболевании, лечения которого пока не существует. Встречаемость различных патогенов и причастность их к возникновению заболеваний изменяются. Большое количество новых публикаций и книг в области инфекционных заболеваний указывает на возросший к ним интерес.

Однако очевидно и то, что перспективы также меняются. Так, к примеру, мы пришли к осознанию того, что значение патогенных микроорганизмов, иногда обнаруживаемых в области гениталий, часто переоценивается. Не каждый воспалительный процесс является результатом инфекции, а для полного излечения многих инфекций наружных половых органов недостаточно применения одних лишь противомикробных средств. Инфекции, с которыми к нам сегодня приходят пациенты, редко вызываются истинно патогенными микроорганизмами. Большинство инфекций вызывается микробами, которые в обычных условиях не приносят вреда благодаря защитному действию иммунной системы. Многие из этих микроорганизмов колонизируют тело человека на протяжении всей его жизни, другие мы на время получаем из окружающей среды. Таким образом, к инфекции и воспалению приводят не столько свойства отдельного патогенного микроорганизма, сколько состояние организма и реакция его на возбудителя.

Вред, который наносят нашей иммунной системе истощающие заболе-

вания (например, рак), химиотерапия или обширные хирургические вмешательства, превращает нашу собственную микрофлору в фактор риска. Индивидуальные генетические особенности каждого человека также могут объяснять, почему одни люди более восприимчивы к инфекциям, чем другие. Поэтому внимание к анамнезу пациента является основой качественной медицинской помощи. В дополнение к этому в госпиталях и домах престарелых все больше распространяются резистентные микроорганизмы. Генетически запрограммированные формы легкого, частичного иммунодефицита, которые все чаще диагностируются в последнее время, объясняют некоторые прежде непонятные рецидивирующие инфекции, которые в одинаковой степени представляют опасность для пациента и досаждают ему.

Клиническая оценка имеет наибольшее значение: пациент редко поступает с известным возбудителем, чаще больные обращаются с жалобами и симптомами, причиной которых могут быть совершенно разные патогенные микроорганизмы. На начальном этапе наиболее важно оценить состояние пациента и симптоматику, а не идентифицировать возбудителя. По этой причине заболевания, вызываемые различными микроорганизмами, детально сравниваются друг с другом. Например, фотографии помогают продемонстрировать различия и сходство инфекций значительно быстрее и в более устойчивой форме, чем длинный текст. Исходная идея этой книги, а именно предоставление практикующим врачам легкодоступной информации об инфекциях и связанных с ними аспектах практи-

ческой деятельности, осталась неизменной, хотя число возбудителей и инфекций значительно возросло.

В случае тяжелых, угрожающих жизни инфекций, в частности инфекций, вызываемых стрептококками группы А, выявление начальных симптомов является решающим для прогноза. При неясной клинической картине лишь знание симптомов и их обнаружение приведут к проведению соответствующих лабораторных тестов и своевременной, правильной и поэтому нередко сохраняющей жизнь терапии антибиотиками.

Также более детально описаны другие причины жалоб пациентов на симптомы со стороны наружных половых органов, такие как патологические кожные элементы и дерматозы. Лишь несколько патогенных микроорганизмов способны вызывать тяжелые инфекции вульвы. В этой высокочувствительной области, богато колонизированной бактериями, причиной некоторых инфекций и многих других

проблем могут быть повреждения кожи и неправильная ее гигиена. Переоценив значение некоторых бактерий, обнаруживаемых при культуральном исследовании материала из области вульвы, мы можем подвергнуть пациентку дополнительному дискомфорту и ненужным расходам.

Если у меня в доме идет дождь, я не пытаюсь с ним бороться, а ремонтирую крышу. Применительно к области гениталий это значит, что мне следует поддерживать нормальную микрофлору влагалища (лактобациллы) для предотвращения дисбиоза и позаботиться об эпителии вульвы и перианальной области. Как и предшествующее издание, эта книга отвечает на многие вопросы моих коллег, возникающие в их повседневной практике. Благодаря нашим доверительным отношениям и прочным связям подобные вопросы до сих пор ежедневно поступают ко мне.

Эйко Э. Петерсен

Общие положения

- 1 Патогенные микроорганизмы16
- 2 Защитные системы36
- 3 Выявление патогенных микроорганизмов.....41
- 4 Противоинфекционные препараты63
- 5 Признаки инфекции85
- 6 Диагностика инфекций при гинекологическом исследовании93

1 Патогенные микроорганизмы

Нормальная микрофлора и вирулентность

Среди миллионов существующих микроорганизмов лишь несколько сотен способны вызывать заболевания у людей, а число патогенных микроорганизмов (патогенов), имеющих значение для гинеколога, вероятно, значительно меньше ста.

Многие бактерии сосуществуют с человеческим организмом на взаимовыгодных условиях. Эти «дружественные» бактерии принадлежат к нормальной микрофлоре, присутствующей в кишечнике, на коже и слизистых оболочках и выполняющей полезные и часто важные функции.

В отличие от бактерий присутствие вирусов всегда является патологическим состоянием. До настоящего времени пользы от присутствия вирусов в организме человека обнаружено не было.

Тем не менее, некоторые вирусы, например герпес-вирусы или папилломавирусы, определяются у большинства людей на протяжении всей жизни.

На вероятность возникновения инфекции помимо других факторов оказывает влияние вирулентность каждого отдельного патогена. Вирулентность, или патогенностью, микроорганизма считается его способность вызывать инфекцию и воспаление. Во-первых, патоген должен быть способен проникнуть в организм или, как в случае с вирусами, в клетку, где будет происходить его размножение, а во-вторых, он должен быть способен вызвать заболевание. Различные патогенные микроорганизмы, и даже отдельные штаммы одного микроорга-

низма обладают различной вирулентностью (например, не все штаммы *Escherichia coli* одинаково патогенны).

К факторам, влияющим на вирулентность, относят адгезивность и способность к продукции определенных ферментов (нейроаминидазы, протеазы, мукополисахариды, стрептокиназы, коагулазы, ДНазы и др.), которые также называются токсинами (экзотоксины, эндотоксины).

Чем большей вирулентностью обладает микроорганизм, тем реже встречаются его колониеобразующие формы («нормальная микрофлора») и наоборот.

Выделяют 4 типа патогенных микроорганизмов:

- ▶ вирусы,
- ▶ бактерии,
- ▶ грибы,
- ▶ простейшие.

Вирусы

Вирусы являются мельчайшими из всех патогенов. Вирусная частица (вирион) состоит из носителя генетической информации (ДНК или РНК) и белковой оболочки (капсида). Некоторые вирусы дополнительно содержат ферменты, которые необходимы для запуска цикла репликации вируса в инфицированной клетке. К примеру, вирус простого герпеса (ВПГ) содержит тимидинкиназу, а вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — обратную транскриптазу. Именно благодаря наличию этих ферментов мы имеем возможность разработки и использования специфических противовирусных химиотерапевтических препаратов.

Некоторые вирусы, помимо всего прочего, обладают оболочкой, состоящей из липопротеинов. По большей части эта оболочка образуется из мембраны клетки, в которой происходило размножение вируса (клетки хозяина), специфические вирусные антигены оказываются интегрированными в эту мембрану. Благодаря этой оболочке вирусы (ВПГ, вирус гепатита В, вирус краснухи, ВИЧ) оказываются высокочувствительными к влиянию факторов окружающей среды (обезвоживание, обработка алкогольсодержащими растворителями и т.д.).

Строение и размеры отдельных вирусов представлены на рисунке 1.1.

Вирусы не имеют собственного метаболизма, поэтому для репликации нуждаются в ферментных системах своей клетки-хозяина, т.е. являются облигатными клеточными паразитами.

Некоторые вирусы могут поражать лишь те клетки, которые обладают соответствующими рецепторами (это свойство вируса называется тропизмом); например, ВИЧ инфицирует Т4-лимфоциты и клетки центральной нервной системы, а вирус гепатита В поражает гепатоциты.

Обычно после завершения репликации вируса клетка-хозяин разрушается (литический цикл репликации). Однако некоторые вирусы могут трансформировать свою клетку-хозяина, давая начало опухолевой клетке (онкогенные вирусы). Другие вирусы способны сохраняться в клетках в виде эписом, которые в последующем могут стать источником эндогенной инфекции (реактивация вируса). Особой склонностью к подобному варианту развития инфекции обладают герпес-вирусы и папилломавирусы.

Для идентификации вирусов обычно используют иммунологические методы диагностики. Из-за мельчайших размеров вирусов для визуализации реакций требуется использование специальных методик (нейтрализация, фиксация комплемента, гемагглютинация, иммунофлуоресценция, ELISA, ПЦР).

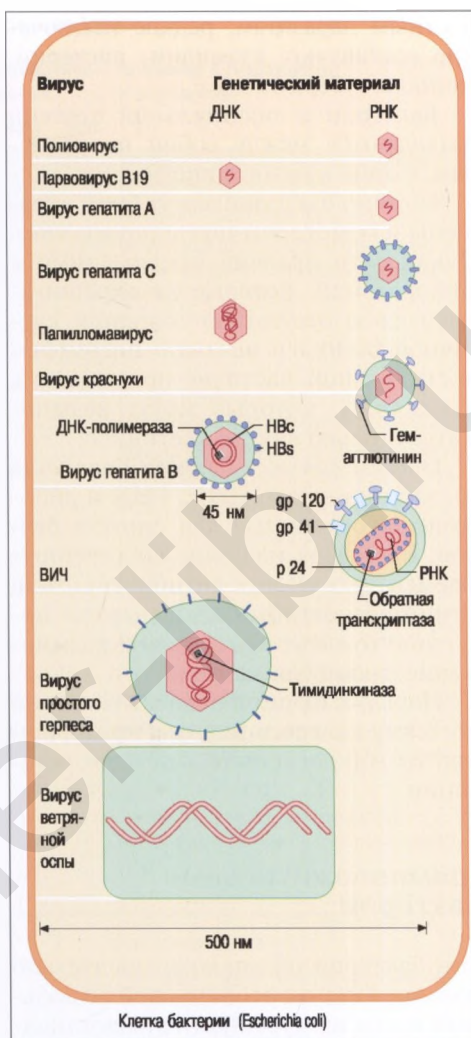


Рис. 1.1 Схематическая иллюстрация строения вирусов, показывающая их размеры относительно друг друга и в сравнении с бактерией (*Escherichia coli*). Выделены те структуры микроорганизмов, знание которых важно для понимания сути диагностических процедур (антигены) или терапевтических подходов (ферменты).

Бактерии

Характерные черты и особенности окрашивания

Бактерии являются мельчайшими микроорганизмами, обладающими собственным метаболизмом, что делает их способными размножаться на неживом субстрате. Бактерии относят к поверх-

ностным паразитам; редкое исключение составляют хламидии, листерии, бациллы туберкулеза.

Бактерии в значительной степени различаются между собой по размеру, форме и патогенности.

Обычно бактерии могут быть окрашены и осмотрены под микроскопом. Однако это правило неприменимо к микоплазмам, которые не окрашиваются из-за отсутствия солидной клеточной стенки и высокой плеоморфности, и лишь частично применимо к хламидиям, которые могут размножаться только внутри клетки.

Общим для всех бактерий является то, что они имеют ДНК, РНК и рибосомы, необходимые для синтеза белков. Благодаря наличию собственных ферментных систем антибиотики или химиотерапевтические препараты могут уничтожить либо подавить размножение любой бактерии.

Наряду с формой окраска бактерий по Граму является важным критерием при их микроскопической идентификации.

Грамположительные бактерии

Эти бактерии обладают относительно ригидной стенкой, состоящей по большей части из муреина (пептидогликана), который обычно ковалентно связывается с тейхоевой кислотой. Большинство грамположительных бактерий чувствительно к пенициллину, за исключением пенициллиназапродуцирующих стафилококков.

Грамотрицательные бактерии

Стенка этих бактерий отличается меньшей толщиной, однако характеризуется многослойностью. Пептидогликаны составляют лишь менее 10% стенки, большая часть которой состоит из липополисахаридов и липопротеинов.

Грамотрицательные бактерии отличаются крайней изменчивостью фор-

мы, варьируя от очень мелких анаэробных грамотрицательных кокков (*Veillonella*) и мелких палочек (*Mobiluncus*) до различных по длине и форме бактерий, таких как фузобактерии.

Терапия инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, является более трудной, что связано с наличием у них разнообразных механизмов резистентности (первичная резистентность, плазмиды, β -лактамазы).

Аэробные бактерии

Помимо вышеперечисленного, бактерии могут различаться между собой требованиями к условиям роста. Выделяют аэробные и анаэробные бактерии.

Аэробные бактерии могут размножаться в присутствии молекулярного кислорода, тогда как анаэробные бактерии способны к росту лишь в отсутствие кислорода (<1%). За редким исключением (например, псевдомонады) большинство аэробных бактерий способно произрастать и в анаэробных условиях, а иногда эти условия даже более благоприятны для них; поэтому они называются факультативными анаэробами. Истинные анаэробы могут расти только в бескислородной среде, поэтому их считают облигатными анаэробами. Кроме того, существуют переходные формы.

Аэробные бактерии являются самыми частыми патогенами и чаще всего вызывают острые инфекции.

Анаэробные бактерии

В отличие от аэробных бактерий, анаэробные чаще являются возбудителями менее быстро текущих инфекций мягких тканей и брюшной полости, с нередким образованием абсцессов. Анаэробы обычно происходят из кишечника, где синергизм между бактериями играет важную роль.

Бактерии обычно различаются между собой потребностями к среде обитания (субстратом), формой колоний,

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

Таблица 1.1 Бактерии, имеющие значение в гинекологии

Окраска по Граму	Виды бактерий	Возможность симбиотического существования			Значение в гинекологии и акушерстве
		Влагалище	Кожа	Кал	
●	<i>Acinetobacter anitratus</i>	—	—	(+)	Изредка встречается при осложненных инфекциях мочевых путей
●	<i>Actinomyces</i>	(+)	—	(+)	Неизвестно, редко при абсцессах
● A	<i>Bacteroides fragilis</i> Таксономия в соответствии с «Dorland's» и «Medizinische Mikrobiologie» (Thieme) с. 311, <i>Porphyromonas asaccharolyticus</i>, <i>Prevotella melaninogenicus/bivius</i>	+	—	+++	Неприятный запах! Может быть возбудителем бактериального вагиноза, абсцессов, эндометрита, сепсиса
●	<i>Campylobacter fetus/jejuni</i>	—	—	(+)	Редко, сепсис во время беременности, осложненной мертворождением, энтерит
X	<i>Chlamydia trachomatis</i>	—	—	—	Передается половым путем, цервицит, воспалительные заболевания органов малого таза
●	<i>Citrobacter diversus/freundii</i>	—	—	+	Редко, инфекции мочевых путей
● A	<i>Clostridium perfringens/difficile</i>	—	—	++	Возбудитель газовой гангрены, псевдомембранозного колита
	<i>Enterobacter cloacae</i>	—	—	++	Сомнительные патогенные свойства, изредка встречается при осложненных инфекциях мочевых путей
●	Энтерококки (стрептококки группы D)	+	+	++	Часто выявляемый возбудитель, инфекции мочевых путей
●	<i>Escherichia coli</i>	+	(+)	++	Инфекции мочевых путей, инфекции мягких тканей, сепсис, инфекции новорожденных
●	<i>Eubacterium</i>	(+)	—	+++	Не имеет значения
● A	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	(+)	—	+	Неприятный запах! Выявляется при абсцедирующих некротических инфекциях, бактериальном вагинозе
●	<i>Gardnerella vaginalis</i>	++	—	++	Бактериальный вагиноз, обнаруживается при многих инфекциях, неопределенное клиническое значение
●	Гонококки (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	—	—	—	Передается половым путем, облигатный патоген, воспалительные заболевания органов малого таза
●	<i>Haemophilus ducreyi</i>	—	—	—	Передается половым путем, возбудитель инфекций мягких тканей (шанкроид)
●	<i>Haemophilus influenzae</i>	—	—	—	Редко, инфицирование плода при родах
●	<i>Haemophilus vaginalis</i> (<i>Gardnerella vaginalis</i>)	++	—	++	См. выше
●	<i>Klebsiella pneumoniae/oxytoca</i>	(+)	—	+	Часто обнаруживается после терапии ампициллином, возбудитель инфекций мочевого тракта, инфекций мягких тканей, сепсиса
●	Лактобациллы	+++	—	+++	Нормальная микрофлора влагалища
●	<i>Listeria monocytogenes</i>	—	—	(+)	Листерииоз при употреблении молочных продуктов, особенно во время беременности
● A	<i>Mobiluncus</i>	(+)	—	++	Часто при бактериальном вагинозе (рис. 1.2)
X	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	—	—	—	Редко, туберкулезное поражение гениталий
X	<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	(+)+	—	++	Распространенный возбудитель, не имеющих плотной клеточной стенки, инфекции встречаются редко
●	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (гонококки)	—	—	—	См. гонококки выше

Таблица 1.1 (Продолжение)

Окраска по Граму	Виды бактерий	Возможность симбиотического существования			Значение в гинекологии и акушерстве
		Влагалище	Кожа	Кал	
●	Пневмококки	–	–	–	Редко, сепсис, пневмония
●A	Лептококки	(+)	–	+++	Выявляются при бактериальном вагинозе, абсцессах, эндометрите, раневой инфекции
●A	Пропионибактерии	(+)	++	(+)	Акне
●	<i>Proteus mirabilis/vulgaris/retgieri</i>	(+)	(+)	++	Часто выявляются при инфекциях мочевых путей и инфекциях мягких тканей
●	<i>Pseudomonas aeruginosa/cepacia</i>	–	–	+	Трудная для лечения, множественная резистентность, госпитальная инфекция, инфекции мочевых путей, сепсис
●	<i>Salmonella</i>	–	–	(+)	Редко, брюшной тиф, диарея
●	<i>Serratia</i>	–	–	+	Редко, инфекции мочевых путей, множественная резистентность
●	<i>Shigella</i>	–	–	(+)	Редко, вызывают диарею, высокий риск инфицирования во время родов
●	Стрептококки группы А по Lancefield (β-гемолитические)	–	–	(+)	Редко, наиболее опасный возбудитель генитальных инфекций, вызывает послеродовой сепсис, послеоперационный сепсис, скарлатину, флегмону, нередко обнаруживается в полости носоглотки
●	Стрептококки группы В (<i>S.agalactiae</i>) (β-гемолитические)	+	(+)	++	В связи с риском инфицирования новорожденного представляют опасность во время родов
●	Стрептококки группы D (<i>S.enterococcus</i>)	+	+	++	Инфекции мочевых путей; в связи с легкостью обнаружения выявляется часто, обладает малой патогенностью
●	Другие стрептококки	(+)	–	+	Инфекции мягких тканей
●	<i>Staphylococcus aureus</i>	(+)	+	+	Частый возбудитель инфекций, вызывает раневую инфекцию, сепсис, мастит, абсцессы, синдром токсического шока
●	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(+)	+	+	Инфекции мочевых путей, раневая инфекция, часто является лишь контаминирующим микроорганизмом
●	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	(+)	+	+	Цистит
●A	<i>Mobiluncus</i>	+	–	++	Часто выявляется при бактериальном вагинозе
●A	<i>Veillonella parvula</i>	+	–	++	Часто выявляется при бактериальном вагинозе

● Грамотрицательные (красный); ● грамположительные (синий); A – анаэробный; X – не окрашивается по Граму.

	Название	Аэробные		Название	Анаэробные		
		Грам (+)	Грам (-)		Грам (+)	Грам (+)	
Кокки	<i>Streptococcus</i> Серотипы А, В, С, D, F, G			<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>			
	<i>Staphylococcus aureus, epidermidis</i>			<i>Peptococcus asaccharolyticus prevotii</i>			
	Гонококки <i>Neisseria gonorrhoeae</i>			<i>Veillonella parvula</i>			
Палочки	* Без жгутиков <i>Lactobacillus jensenii, acidophilus, gasseri</i> и т.д. <i>Listeria monocytogenes</i> Enterobacteriaceae <i>Escherichia coli, Shigella*, Klebsiella*, Serratia, Enterobacter, Salmonella, Citrobacter</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Haemophilus</i>			<i>Clostridium difficile, perfringens</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Bacteroides fragilis, bivius</i> и т.д. <i>Mobiluncus</i> <i>Actinomyces</i>			
	Другие бактерии	<i>Borrelia</i>					
		<i>Treponema pallidum</i>					
	Другие патогенные микроорганизмы	Дрожжевые грибы <i>Candida albicans</i>					
		<i>Toxoplasma gondii</i>				Хламидоспора	
		<i>Trichomonas</i>					

Рис. 1.2 Схематическое изображение различных патогенных микроорганизмов (разные виды бактерий, грибов и простейших), дающее сравнительную характеристику их морфологии и размера, которые могут значительно различаться даже внутри одного вида бактерий.

Таблица 1.2 Частота инфекций, вызываемых различными видами дрожжевых грибов, и их клиническое значение

Виды <i>Candida</i>	Клиническое значение	Морфология	Встречаемость
<i>Candida albicans</i>	Наиболее важный и часто встречаемый (85%) возбудитель грибковых генитальных инфекций	Почкующиеся клетки (крупные), образующие псевдомицелий и хламидоспоры на рисовом агаре	Человеческий организм, почва, овощи, вода и т.д.
<i>Candida glabrata</i> (<i>Torulopsis glabrata</i>)	Второй по частоте вид грибов (10–15%), обнаруживаемых в генитальной области, менее патогенный	Только почкующиеся клетки, нет способности к адгезии	Симптоматика сомнительная, медикаментозная элиминация трудна
<i>Candida parapsilosis</i>	Широко распространена в госпиталях, обнаруживается на коже, ногтях, гениталиях, в сердце	Почкующиеся клетки (крупные продолговатые), обильный псевдомицелий с группирующимися бластоспорами (рисовый агар)	Человеческий организм, окружающая среда
<i>Candida tropicalis</i>	Широко распространена, по вирулентности аналогична <i>C. albicans</i>	Почкующиеся клетки (крупные овальные), древообразный псевдомицелий на рисовом агаре	Человеческий организм, вода, почва, рыба, фрукты и т.д.
<i>Candida pseudotropicalis</i> (синоним: <i>C. kefyr</i>)	Может быть выделена из клинического материала, скорее всего не обладает патогенностью	Почкующиеся клетки (крупные продолговатые), древообразный псевдомицелий на рисовом агаре	Молочные продукты, вода, воздух
<i>Candida krusei</i>	Иногда выделяется из области гениталий, из бронхов, с поверхности ногтей, волос, кожи, из кишечника	Почкующиеся клетки (крупные продолговатые), псевдомицелий с вечноными бластоспорами на рисовом агаре, устойчива к флуконазолу (Дифлюкану)	
<i>Candida guilliermondii</i>	Присутствует в окружающей среде (вода, воздух, цветы, продукты питания), иногда вызывает инфекцию	Почкующиеся клетки, толстый псевдомицелий на рисовом агаре	
<i>Candida lusitanae</i>	Присутствует в окружающей среде, изредка вызывает системные микозы	Аскоспоры, псевдомицелий	
<i>Candida famata</i>	Аналогично <i>Candida guilliermondii</i>		

Таблица 1.3 Другие виды грибов, также пригодные для дифференциальной диагностики

Виды грибов	Характеристики
<i>Trichophyton rubrum</i>	Наиболее часто встречаемый дерматофит, обнаруживаются гифомицеты, возбудитель инфекций сухой кожи
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Пивные/пекарские дрожжи, непатогенный, обнаруживаются только крупные, продолговатые почкующиеся клетки
<i>Geotrichum candidum</i>	Плесневый грибок, безвреден, появляется в кале при употреблении молочных продуктов и т.д., образует крупный мицелий с истинными перегородками и артростпорами (форма хоккейной клюшки)
<i>Rhodotorula rubra</i>	Широко распространена в окружающей среде, безвредна, обнаруживаются красно-розовые колонии, гомогенные почкующиеся клетки, слабо развитый псевдомицелий
<i>Trichosporon cutaneum</i>	Обнаруживаются гифомицеты, считается возбудителем оппортунистических инфекций, в большом количестве присутствует на волосах
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Встречается в почве, у больных СПИДом вызывает менингит, инфекцию легких, абсцессы
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Плесневой грибок, часто присутствует в воздухе, при угнетении иммунитета вызывает аспергиллому (рис. 7.166, с. 231)

образуемых на агаре, метаболическими функциями и микроскопическими характеристиками. Помимо этого бактерии можно идентифицировать путем определения чувствительности к антибиотикам, а также иммунологическими методами, типированием бактериофагами, биохимическим анализом клеточной стенки и газовой хроматографией.

Время удвоения численности составляет для большинства бактерий от 20 до 60 мин. Хотя у некоторых бактерий удвоение численности происходит значительно дольше (например, 24 ч для *Treponema pallidum* и для микобактерий и 48 ч для хламидий), что объясняет более длительное течение некоторых инфекций и необходимость долгосрочной терапии.

Наиболее значимые бактерии, встречающиеся в области гениталий, перечислены в таблице 1.1 с учетом окрашивания микроорганизмов по Граму, их формы и требований к среде обитания (аэробы или анаэробы).

Грибы

Мы различаем дрожжи (бластомицеты), нитевидные грибы (гифомицеты) и плесневые грибы.

Дрожжи (бластомицеты):

- ▶ Разновидности *Candida* (некоторые из них образуют псевдомицелий) (табл. 1.2, 1.3).
- ▶ *Malassezia furfur* (вызывает разноцветный лишай).
- ▶ *Saccharomyces*.

Нитевидные грибы (гифомицеты с истинным ветвлением), например дерматофиты:

- ▶ *Trichophyton rubrum*.
- ▶ *Epidermophyton floccosum*.
- ▶ Разновидности *Microsporum*.

Плесневые грибы:

- ▶ Разновидности *Aspergillus*.

Среди грибов для гинеколога наибольшее значение имеют дрожжевые грибы, а среди них — *Candida albicans*. Клетки *Candida* примерно в 5–10 раз крупнее средней бактерии (рис. 1.2). Размножение дрожжей осуществляется путем почкования, что делает их легко распознаваемыми при микроскопическом исследовании.

Клинические инфекции, вызываемые *Candida*, обычно обусловлены гифами, или псевдомицелиями дрожжей, состоящими из отдельных удлиненных дрожжевых клеток. Концевые фрагменты псевдомицелия обладают ферментативной активностью, что позволяет им проникать в глубокие слои тканей (см. рис. 7.12 на с. 108), вызывая в них воспалительные реакции.

В гинекологии мы обычно имеем дело с оппортунистическими патогенными грибами, которые колонизируют желудочно-кишечный тракт почти каждого второго человека и вызывают инфекцию лишь при ослаблении защитных сил организма, при назначении антибиотиков либо по другим доподлинно неизвестным нам причинам.

Действие всех противогрибковых препаратов, за исключением флуцитозина, обусловлено ингибированием синтеза клеточных мембран дрожжей, что, в свою очередь, осуществляется путем подавления энзима цитохрома P450 и приводит к нарушению метаболизма эргостерола.

Простейшие

Простейшие являются одноклеточными организмами, принадлежащими к миру животных. Они имеют ядро, свойственное типичным клеткам, поэтому простейших относят к эукариотам. Они вызывают разнообразные инфекции, включая малярию, сонную болезнь, лейшманиоз, амёбную дизентерию, токсоплазмоз, пневмоцистоз и лямблиоз.

Трихомониаз имеет большое клиническое значение в гинекологии. Другие заболевания, вызываемые простейши-

ми, могут представлять проблему при беременности, например, токсоплазмоз.

В связи с возрастающей распространенностью СПИДа все чаще встречается пневмония, вызываемая *Pneumocystis carinii*.

Нормальная микрофлора

Влагалище

Лактобациллы

Среди представителей микробиоценоза влагалища только лактобациллы при высоком их бактериальном числе считаются нормальной флорой. Размножение лактобацилл и селективная колонизация ими влагалища зависят от уровня эстрогенов. В связи с этим лактобациллы впервые обнаруживаются во влагалище в течение нескольких недель после родов, затем появляются с возникновением гормональной активности яичников и сохраняются до наступления менопаузы. У некоторых женщин даже в пожилом возрасте во влагалище могут обнаруживаться значительные концентрации лактобацилл, например, у женщин с ожирением, а также при приеме препаратов, обладающих эстрогеноподобным действием.

В детском возрасте во влагалище выявляются различные кожные патогены, включая те, которые попадают во влагалище из перианальной области, без доминирования какого-либо одного микроорганизма. С началом секреции эстрогенов преимущественное развитие получают лактобациллы. Они определяются в концентрации от 10^5 до 10^8 бактерий на миллилитр.

Кроме того, количество бактерий зависит от фазы менструального цикла. Наименьшее микробное число определяется во время менструации и сразу после нее, затем под действием эстрогенов количество бактерий быстро увеличивается. Эффект эстрогенов хорошо демонстрируется во время беременности: так, у некоторых пациенток, страдающих дисбиозом влагали-

ща до беременности, в течение первых ее месяцев влагалище заселяется лактобациллами и восстанавливается нормальная флора.

Лактобациллы представляют собой гетерогенную группу крупных грамположительных безжгутиковых бактерий, продуцирующих молочную кислоту (рис. 1.3). Известно более 50 различных вариантов лактобацилл. Лактобациллы с трудом поддаются культивированию и идентификации. Кроме того, лактобациллы не являются патогенными и относятся к нормальной флоре, поэтому они не подвергались глубокому изучению, а имеющиеся о них сведения далеки от исчерпывающих.

У человека преимущественно встречаются 5–7 вариантов лактобацилл. Наиболее часто выявляется *Lactobacillus jensenii*, затем *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermenti* и прочие. Нередко происходит заселение влагалища двумя или более вариантами одновременно.

Лактобациллы играют большую роль в поддержании кислой среды влагалища. Эти бактерии растут в относительно кислой среде, которую они сами создают для себя путем продукции молочной кислоты. Помимо этого многие штаммы лактобацилл продуцируют перекись водорода, которая обладает бактерицидным действием, особенно выраженным в отношении анаэробов, развитие которых подавляется.

Неизвестно, до каких пор степень колонизации влагалища определенным штаммом остается стабильной у каждой конкретной женщины и какой эффект оказывают отдельные штаммы лактобацилл на устойчивость влагалищной флоры к вторжению других микроорганизмов.

Предварительные исследования показали, что колонии определенных штаммов лактобацилл, особенно *Lactobacillus jensenii*, более стабильны у пациенток с нормальной микрофлорой. В противоположность этому у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом (неспецифический вагинит) влагалище чаще колонизируется атипичными штаммами лактобацилл, не-

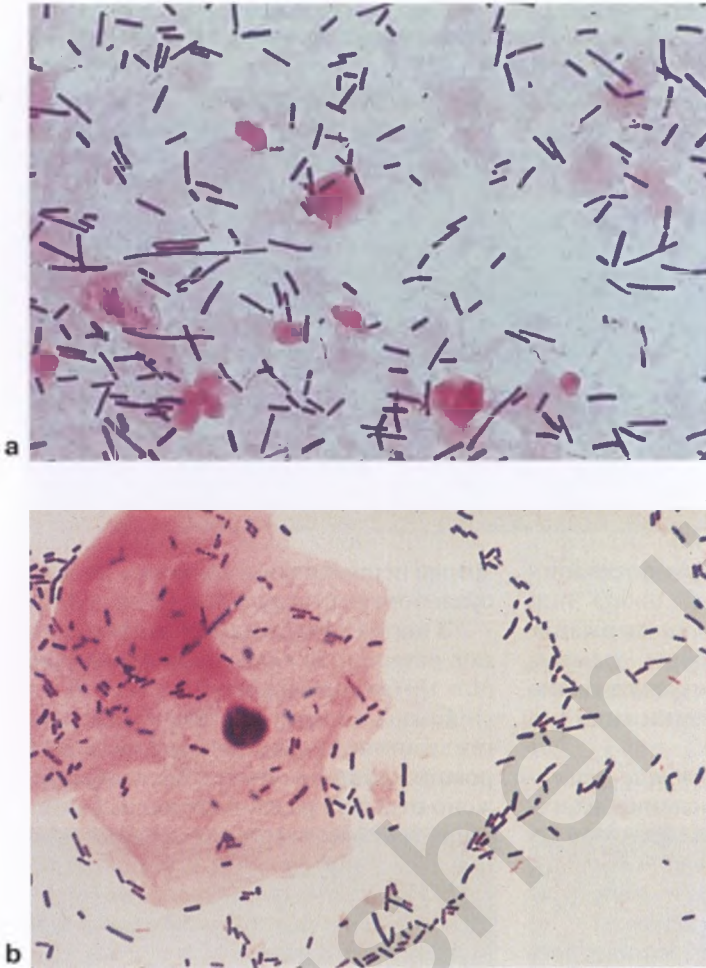


Рис. 1.3 Нормальная флора влагалища, окрашенная по Граму. Определяются: (а) крупные лактобациллы (*Lactobacillus jensenii*) и (б) мелкие лактобациллы (*Lactobacillus casei*).

способными продуцировать перекись водорода, которые часто выявляются только после лечения (табл. 1.4).

Различные виды лактобацилл отличаются по морфологическим признакам:

- ▶ крупные лактобациллы: *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermenti*, *L. delbrueckii*;
- ▶ лактобациллы среднего размера: *Lactobacillus jensenii*;
- ▶ мелкие лактобациллы: *Lactobacillus brevis*, *L. casei*, *L. plantarum*;
- ▶ изогнутые лактобациллы: *Lactobacillus crispatus*.

Помимо этого лактобациллы способны менять свою форму в культуре. Поэтому дифференцировка мелких лактобацилл с *Escherichia coli*, *Cardne-*

rella vaginalis или даже с клостридиями часто не представляется возможной, особенно при окраске мазков метиленовым синим. О нормальном характере микрофлоры можно судить лишь по реакции влагалищной среды (которая должна быть меньше 4,5) и по нормальной микроскопической картине.

Лактобациллы чувствительны к большинству антибактериальных препаратов широкого спектра действия, особенно к тем, которые активны в отношении грамположительных бактерий (например, пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, эритромицин, котримоксазол и др.). Лактобациллы не погибают под действием 5-нитроимидазолов (метронидазола,

Таблица 1.4 Продукция перекиси водорода (H₂O₂) различными видами *Lactobacillus* у женщин с нормальной микрофлорой влагалища и бактериальным вагинозом (цит. по: Wenz, M.: Dissaertation, Freiburg, Germany, 1993)

	Количество женщин		Нормальная флора (59)				Бактериальный вагиноз			
	L.-тип	H ₂ O ₂ - позитивные	До лечения: (45)		После терапии: (45)					
			L.-тип	H ₂ O ₂ - позитивные	L.-тип	H ₂ O ₂ - позитивные				
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	6	6	3	2	17	15				
<i>Lactobacillus jensenii</i>	40	35	3	3	5	5				
<i>Lactobacillus gasseri</i>	10	10	1	1	0	—				
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	2	1	1	1	1	1				
<i>Lactobacillus fermenti</i>	1	1	0	—	4	4				
<i>Lactobacillus crispatus</i>	0	—	2	1	1	0				
<i>Lactobacillus casei</i>	0	—	0	—	2	1				
Нетипируемые лактобациллы	3	2	0	—	4	4				
Атипичные лактобациллы	0	—	4	0	16	0				
Количество штаммов <i>Lactobacillus</i>	62	55	14	8	50	30				

орнидазола, тинидазола) и фторхинолонов.

Значение. Отвечают за поддержание кислой среды во влагалище, угнетая, таким образом, развитие факультативно-патогенных микроорганизмов, попадающих во влагалище.

Факторы, стимулирующие развитие. Эстрогены, подкисление влагалищной среды.

Факторы, подавляющие развитие. Антибиотики (см. выше), менструации, антисептические препараты.

На фармацевтическом рынке доступны препараты *Lactobacillus*, предназначенные для лечения вагинита или бактериального вагиноза и восстановления нормальной влагалищной флоры.

Препараты *Lactobacillus* (такие как Лактобациллус GG) в настоящее время используются для лечения диареи у детей. Предполагается, что возникновение atopических явлений у детей связано с нарушением колонизации кишечника лактобациллами во время и после родов.

Прочие патогенные микроорганизмы

В связи с функциональными и анатомическими особенностями влагалища оно регулярно контаминировано разнообразными патогенными микроорганизмами, попадающими сюда с ко-

жи, из перианальной области и от сексуального партнера (табл. 1.5).

В норме концентрация этих патогенов остается на невысоком уровне (до 10⁴–10⁵ бактерий/мл).

Согласно результатам множества исследований, даже во влагалище здоровой женщины может быть обнаружено от 3 до 8 различных видов бактерий. Четкая грань между нормальной и нарушенной флорой влагалища отсутствует, поэтому определение состава нормальной флоры остается вопросом формулировки.

Лишь присутствие большого числа лактобацилл может считаться признаком нормального микробиоценоза влагалища. Поэтому идентификация бактерий без определения их числа не позволяет оценить характер влагалищной флоры. Исключение составляют такие патогены, как гонококки, стрептококки группы А и, возможно, *Staphylococcus aureus*.

Шейка матки

Как правило, бактерии, присутствующие во влагалище, могут быть обнаружены и в цервикальном канале, хотя число их меньше. Присутствие патогенных бактерий в цервикальном канале может свидетельствовать как о его контаминации, так и об истинной

Таблица 1.5 Виды бактерий, часто обнаруживаемых во влагалище в сообществе с лактобациллами

Вид бактерий	Частота	Концентрация
<i>Gardnerella vaginalis</i>	30–50%	10^4 – 10^6 /мл
Стрептококки группы В	10–30%	10^4 – 10^6 /мл
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	примерно 40%	10^2 – 10^4 /мл
Энтерококки (стрептококки группы D)	10–20%	10^4 – 10^6 /мл

колонизации. Однозначная интерпретация затрудняется в связи с отсутствием такого понятия, как нормальная цервикальная флора.

Шейка матки представляет собой важный защитный барьер на пути распространения бактерий во внутренние половые органы. Многослойный плоский эпителий эктоцервикса и цервикальный секрет предотвращают либо затрудняют инвазию патогенных микроорганизмов.

В противоположность этому при больших эктопиях, представляющих собой выпячивание однослойного цилиндрического эпителия эндоцервик-

са (рис. 1.4а, б, 1.5а–с), повышается риск инфицирования некоторыми сексуально-трансмиссивными патогенами, например, хламидиями, гонококками, вирусом гепатита В.

Кожа

Кожа в норме колонизирована многими видами различных бактерий. По приблизительной оценке, их общее количество на всей поверхности кожи составляет не менее чем 10^{12} .

Наиболее характерным патогенным микроорганизмом кожи является *Staphylococcus epidermidis*. Поэтому он часто обнаруживается в материале, полученном при пункциях или смывах, а также при культуральном исследовании крови. У некоторых пациентов этот микроорганизм может вызывать инфекционные заболевания. Он и *Staphylococcus saprophyticus* часто являются возбудителями инфекций мочевых путей.



Рис. 1.4а Влагалищная часть шейки матки женщины 28 лет без эктопии.

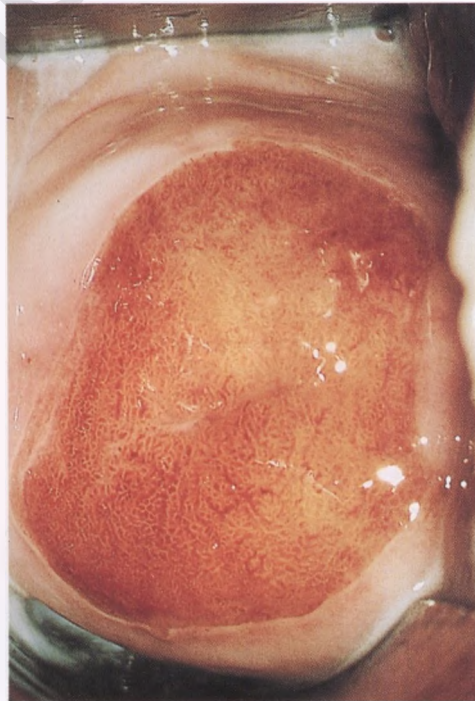


Рис. 1.4б Влагалищная часть шейки матки женщины 18 лет с большой эктопией.

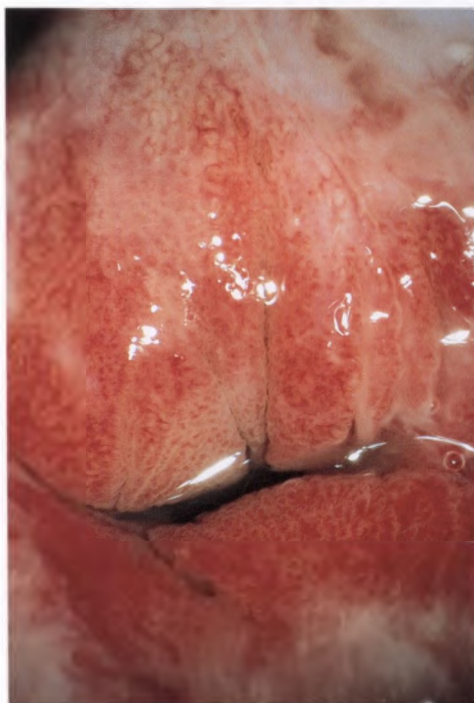


Рис. 1.5а Большая эктопия у женщины 24 лет, середина менструального цикла.

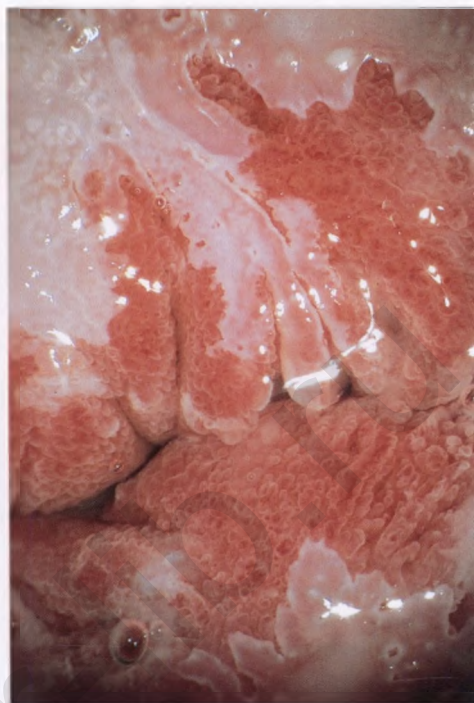


Рис. 1.5b Влаглищная часть шейки матки той же женщины после обработки 3% уксусной кислотой.



Рис. 1.5с Влаглищная часть шейки матки той же женщины через 2 года, при сроке беременности 35 нед.

У 30% людей на поверхности кожи и слизистых оболочек обнаруживается *Staphylococcus aureus*, который может приводить к развитию раневой инфекции или сепсиса.

К типичным кожным патогенам также относят пропионибактерии, играющие роль в возникновении акне.

Желудочно-кишечный тракт

Концентрация бактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт, увеличивается по направлению от желудка к прямой кишке, при этом общее количество бактерий превышает 10^{14} (табл. 1.6).

Таблица 1.6 Заселение желудочно-кишечного тракта бактериями

Бактерии	Концентрация
Желудок	$0-10^9$ /мл
Тощая кишка	$0-10^9$ /мл
Подвздошная кишка	10^9-10^{10} /мл
Кал	$10^{10}-10^{12}$ /мл

Заселение желудочно-кишечного тракта бактериями начинается во время родов. Первыми в кишечник попадают микроорганизмы, присутствующие в родовых путях матери. В зависимости от характера пищи, поглощаемой ребенком в первые недели и месяцы жизни, флора желудочно-кишечного тракта будет варьировать по составу. У детей, получающих грудное вскармливание, преобладают бифидобактерии. К двум годам кишечная флора ребенка меняется и становится аналогичной таковой у взрослого человека. В тонком кишечнике преобладают лактобациллы и другие факультативные анаэробы, в толстом кишечнике доминируют анаэробные бактерии.

В кишечнике бактерии выполняют множество функций. Так, в ободочной кишке бактерии синтезируют витамины, ферментируют остатки пищи, формируют барьер, препятствующий колонизации кишечника патогенными микроорганизмами, и являются важным стимулом для развития кишечной лимфатической ткани.

Такому фактору, как ранняя колонизация кишечника патогенными микроорганизмами, придается все большее значение в развитии atopических состояний и пищевой аллергии. Дальнейших исследований требует вопрос о взаимосвязи влагалищной флоры матери и кишечной флоры плода, в частности, будет ли способствовать нормализация влагалищной флоры матери при беременности снижению частоты atopических и других патологических состояний у ребенка.

В кишечнике обнаружено более 500 различных микроорганизмов. Основную массу бактерий составляют анаэробы (разновидности *Bacteroides*, зубактерии, пептококки, пептострептококки, клостридии, бифидобактерии).

Бактерии рода *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter* и др.) также являются типичными кишечными патогенами, хотя представляют лишь 3–10% кишечной флоры.

Среди аэробов выделяют лактобациллы, колонизирующие влагалище,

а также разные виды стрептококков и стафилококков.

Примерно у 30% всех людей в кале обнаруживаются дрожжевые грибы, которые являются основным источником дрожжевой колонизации и инфекции области гениталий.

Разумеется, все эти патогены в достаточной высокой концентрации обнаруживаются в перианальной области, откуда они могут попадать во влагалище. Этому способствуют половые контакты, ношение мокрых купальных костюмов, частое принятие горячих ванн (термальные ванны), зияние входа во влагалище и отсутствие лактобациллярной флоры.

Большую роль в предотвращении распространения патогенных микроорганизмов играют санитарно-гигиеническое воспитание и гигиена перианальной области и вульвы, чему до сих пор не уделяется должного внимания. Излишне частое мытье кожи, использование неподобающих моющих средств и отсутствие должного ухода за кожей (применение жирных кремов) приводит к высыханию и повреждению кожи, а поврежденная кожа является отличной средой для размножения кишечной патогенной флоры.

Полость рта _____

Полость рта колонизирована большим количеством микроорганизмов, образующих смешанную флору. Здесь может быть обнаружено множество различных патогенов (стрептококки, актиномицеты, разнообразные анаэробы и др.). В парадентальных карманах, особенно при периодонтите, обнаруживаются синергичные ассоциации бактерий, подобные тем, что выявляются при бактериальном вагинозе.

Почти у половины всех взрослых людей в полости рта и желудочно-кишечном тракте обнаруживается *Candida*. В ротовую полость эти патогены частично попадают с пищей. Отсюда они проникают в кишечник, чему желудок не может воспрепятствовать, так как дрожжи очень устойчивы к кислой

среде. В дальнейшем, посредством распространения грибков с периаанальной области или путем непосредственной контаминации, может происходить инфицирование гениталий.

В связи с тем, что ротовая полость обладает меньшей чувствительностью, чем вульва, некоторые инфекции ротовой полости и патологическая колонизация чаще остаются недиагностированными, чем соответствующая патология генитальной области. Имеются сообщения, указывающие на взаимосвязь между интенсивностью бактериальной колонизации ротовой полости беременных женщин, характером бактериальной колонизации их кишечника и повышением частоты преждевременных родов.

Значение отдельных видов и штаммов бактерий

Стрептококки

Стрептококки являются кокками, которые образуют цепочки и обладают широким спектром патогенности. Выделяют аэробные стрептококки, имеющие большее клиническое значение, и анаэробные, представленные, например, пептострептококками.

Аэробные стрептококки классифицируются в зависимости от серотипа. Выделяют стрептококки групп А, В, С, D, E, F и G, а также стрептококки, принадлежащие к группе *milleri*. Процесс идентификации этих стрептококков является простым и не требует много времени. Серотип может быть определен сразу после завершения культивирования бактерий при помощи серологической реакции.

Способность к β -гемолизу не является признаком патогенности, однако это качество бактерий имеет определенное диагностическое значение. К примеру, несмотря на то, что стрептококки групп А и В являются β -гемолитическими, их патогенность сильно различается.

Стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*) являются наиболее опасными

бактериями генитальной области, так как могут вызывать быстро прогрессирующие, тяжелые инфекции, угрожающие жизни. Они являются возбудителями послеродового сепсиса. Стрептококки группы А также обнаруживаются в носоглоточной области почти у 5% детей и многих взрослых. Во всех случаях обнаружения этих микроорганизмов в области гениталий требуется их элиминация. Наиболее эффективными препаратами являются пенициллины и цефалоспорины.

Микробиологические особенности стрептококков группы А

Эти грамположительные бактерии имеют сферическую или овоидную форму и диаметр менее 2 мкм. Они образуют извитые цепочки различной длины, что и послужило поводом для их названия.

В 1933 г. Lancefield разделила стрептококки на 22 группы, которые различаются между собой полисахаридами, входящими в состав их клеточной стенки. Группам были присвоены буквы от А до V.

Гноеродный *Streptococcus pyogenes* был впервые описан Розенбахом в 1884 г. Он относится к стрептококкам группы А. Однако вследствие того, что в агарных чашках данная бактерия полностью расщепляет эритроциты овечьей крови, она была отнесена к β -гемолитическим стрептококкам, как и стрептококки группы В. Бактерия имеет фимбрии, содержащие М-протеин, один из более чем 80 антигенов этого микроорганизма, выявленных к настоящему времени.

М-протеин является важным маркером, необходимым для типирования отдельных штаммов *Streptococcus pyogenes*. Кроме того, он является фактором вирулентности, так как ингибирует фагоцитоз. В фимбриях также содержится липотейхоевая кислота, которая обеспечивает адгезию этих стрептококков к слизистым оболочкам человека.

Штаммы *Streptococcus pyogenes*, вызывающие тяжелые инфекции, продуцируют различные экзотоксины. Среди них особенно важное значение имеют экзотоксины А и В, которые стимулируют выработку факторов некроза опухоли моноцитами человека.

К вирулентным факторам относят также стрептолизин О, стрептолизин S и гиалуронидазу. Эксперименты показали, что стрептолизин О оказывает кардиотоксическое действие и является потенциально летальным. Гиалуронидаза деполимеризует внеклеточную гиалуроновую кислоту, облегчая, таким образом, проникновение бактерий в ткань.

Вирулентность штаммов зависит от их способности продуцировать различные факторы вирулентности в больших количествах.

Таким образом, наибольшей вирулентностью обладают те штаммы, которые способны вырабатывать М-протеин и гиалуронидазу. Вирулентность штаммов, не способных вырабатывать М-протеин, значительно меньше. Если бактерия не продуцирует ни М-протеин, ни гиалуронидазу, вирулентность ее очень низка; подобные штаммы могут вызвать инфекцию лишь при крайне высоком бактериальном числе.

Стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*) присутствуют в кишечнике (и следовательно, могут обнаруживаться во влагалище) примерно у 20–30% всех людей. В отдельных случаях они могут вызывать тяжелые инфекции новорожденных (пневмония, менингит, сепсис). Инфицируется 1–3% новорожденных, примерно в 3% случаев инфекция может оказаться летальной. Эти микроорганизмы являются одними из основных патогенов, вызывающих тяжелые инфекции новорожденных.

Стрептококки группы D (энтерококки, *Enterococcus faecalis*) являются частью кишечной флоры. Эти бактерии являются относительно стабильными; они нередко могут быть культивированы даже в тех условиях, в которых другие

бактерии погибают уже во время транспортировки. Стрептококки этой группы часто обнаруживают в области гениталий, однако здесь они являются скорее колонизирующими, чем патогенными микроорганизмами. Эти бактерии устойчивы к действию цефалоспоринов, поэтому нередко обнаруживаются в большом количестве после курса терапии данными антибиотиками. Препаратом выбора лечения инфекций, вызванных этими микроорганизмами, является амоксициллин.

Enterococcus faecium иногда обнаруживается в области влагалища и может быть выделен у недоношенных младенцев. Патогенетическое значение этого микроорганизма четко не определено. Вызванные им инфекции с трудом поддаются лечению в связи с тем, что этот патоген, в отличие от *Enterococcus faecalis*, устойчив к большинству антибиотиков, за исключением ванкомицина.

Стрептококки группы G обнаруживаются все чаще. Эти бактерии являются патогенными, хотя и не столь опасными, как стрептококки группы А; присутствие этих микроорганизмов в области гениталий всегда должно заслуживать самого серьезного внимания.

Стрептококки группы milleri (*Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus anginosus*) также входят в состав кишечной флоры. Иногда они обнаруживаются в абсцессах. *Streptococcus anginosus* также известен как гноеродный стрептококк. Он встречается редко и имеет значение лишь в виде чистой культуры.

Streptococcus pneumoniae является практически вездесущим; почти каждый второй человек является бессимптомным носителем пневмококков в носоглоточной области. Пневмококковая инфекция угрожает пациентам, перенесшим спленэктомию, пожилым людям и лицам с ослабленной иммунной системой. Общая частота летальности при пневмококковой бактери-

мии составляет 30%, а у лиц старше 60 лет — 50%. В настоящее время пневмококки являются наиболее частыми возбудителями тяжелой пневмонии. У пациентов с высоким риском данного заболевания вакцинация дает максимальную пользу.

В последние годы имеются отдельные сообщения о случаях смерти во время беременности и после кесарева сечения (от сепсиса, этиологически связанного с генитальной инфекцией).

Стафилококки

Стафилококки являются относительно крупными, кластерообразующими кокками, однако кластерообразование является лишь морфологическим критерием. Выделяют аэробные и облигатные анаэробные стафилококки. К последним относят, в частности, *Peptococcus*. Наиболее важными разновидностями стафилококков являются аэробные *S. aureus* и *S. epidermidis*. Они, в свою очередь, подразделяются на подгруппы и различные штаммы с разнообразными свойствами. Основным резервуаром этих микроорганизмов является человек, у которого они обнаруживаются на коже, волосах и особенно в полости носа.

Staphylococcus aureus является одним из важнейших патогенных микроорганизмов для человека. Он вызывает целый ряд различных заболеваний. Разнообразные подвиды и штаммы этого микроорганизма распространены повсеместно и могут быть обнаружены на коже и слизистых оболочках многих людей даже в отсутствие признаков воспаления. Вызываемый этим возбудителем воспалительный процесс обычно имеет ограниченный характер, что связано с тем, что эти бактерии вырабатывают **коагулазу**, важный патогенный фактор, ограничивающий развитие абсцесса. Другими типичными формами инфекционного воспаления являются фолликулит, раневая инфекция, послеродовой мастит и конъюнк-

тивит (в том числе у новорожденных). После появления микроорганизмов в крови (бактериемия, сепсис) они распространяются по всему организму и могут поражать различные органы (даже головной мозг или слабо васкуляризированные области), где происходит образование абсцессов.

Отдельные штаммы (примерно 5%) способны выделять особые токсины, например TSST I и некоторые другие энтеротоксины, и могут индуцировать синдром токсического шока (СТШ) (с. 219).

Примерно 30–50% штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных у амбулаторных пациентов, и 50–80% штаммов, полученных от стационарных больных, продуцируют β-лактамазу, что делает их устойчивыми к пеницилинам. В связи с этим врачи предпочитают назначать цефалоспорины в тех случаях, когда спектр чувствительности микроорганизмов неизвестен.

Специфическим для *Staphylococcus aureus* заболеванием является пищевое отравление, проявляющееся лихорадкой, тошнотой, рвотой и диареей. Возникновение заболевания обусловлено термостабильными энтеротоксинами (в первую очередь энтеротоксинами В и С). Предпосылкой для возникновения пищевого отравления является массивное размножение патогенов в пищевом продукте. Кулинарная обработка пищи уничтожает бактерии, однако не влияет на токсины. Антибиотики в этих случаях оказываются неэффективными.

MRSA-штаммы (метициллин-устойчивые штаммы *Staphylococcus aureus*). По патогенности они не отличаются от других штаммов золотистого стафилококка, различие заключается в ответе на терапию. Вызываемые этими штаммами стафилококка инфекции обычно возникают в больницах скорой помощи и особенно часто в домах престарелых, где они могут также вызывать носительство у медицинского персонала.

Для лечения инфекции можно использовать тейкопланин (гликопептид), ванкомицин и новый антибиотик

квинупристин/дальфопристин. Эффективность лечения во многом зависит от состоятельности иммунной системы.

Staphylococcus epidermidis (коагулазонегативный стафилококк) относится к нормальной микрофлоре кожи, в связи с чем часто обнаруживается в области гениталий. Лишь в единичных случаях эти кокки приобретают патогенные свойства. Иногда эпидермальный стафилококк удается выделить при культуральном исследовании крови. Он не считается колонизирующим кожу микроорганизмом, за исключением тех случаев, когда высевается в двух отдельных образцах крови. В связи с этим образцы крови для исследования следует брать либо из обеих рук, либо с двух разных участков тела.

Энтеробактерии

Это большая группа грамотрицательных бактерий, основным местом жизнедеятельности которых является желудочно-кишечный тракт. Для этой группы бактерий характерна большая вариабельность патогенных свойств и чувствительности к антибиотикам, которая обнаруживается не только среди разных родов, но также внутри одного рода или даже вида, в частности вида *Escherichia coli*.

Escherichia coli (*E. coli*) относится к бактериям, чаще всего выявляемым в урогенитальной области. Этот вид состоит из сильно различающихся между собой патогенных штаммов. Благодаря наличию ресничек эти бактерии хорошо адгезируются к поверхности эпителия мочеполового тракта, поэтому чаще всего выявляются при цистите. Также нередко эти микроорганизмы обнаруживаются во влагалище, однако здесь они являются не патогенными, а скорее колонизирующими бактериями, происходящими из анальной области. Во влагалище они не вызывают воспалительной реакции, однако могут способствовать возникновению преждевременных родов и

неонатальных инфекций — вот почему количество их во влагалище во время беременности должно быть по возможности сведено к минимуму. *E. coli* могут вызывать тяжелые инфекции и даже сепсис, особенно при повреждении кишечника или осложненных инфекциях мочевых путей. Наряду со *Staphylococcus aureus* *E. coli* относится к патогенам, чаще всего высеваемым из крови. В прошлом вызывающим наибольшие опасения и к тому же довольно частым был септический шок, причиной которого были эндотоксины грамотрицательных бактерий. Шок вызывают липополисахариды некоторых штаммов *E. coli*.

Более часто встречаемые штаммы *E. coli* являются возбудителями инфекций мочевых путей, тогда как отдельные штаммы (серотипы) вызывают кишечные инфекции:

- ▶ ЕТЕС-штаммы (энтеротоксигенные *E. coli*) вызывают диарею путешественников, также именуемую как «месть Монтесумы». В связи с этим при возникновении диареи у туристов, посещающих тропические страны, фторхинолоны являются наиболее предпочтительными препаратами.
- ▶ ЕНЕС-штаммы (энтерогеморрагические *E. coli*) могут вызывать острую геморрагическую диарею и повреждение почек; возможно возникновение гемолитико-уремического синдрома.

Klebsiella. Как и *E. coli*, бактерии рода *Klebsiella* колонизируют желудочно-кишечный тракт человека. Вместе с родами *Enterobacter* и *Serratia* они формируют особую группу (KES) внутри семейства *Enterobacteriaceae*. Примерно у 10% здоровых людей в кишечнике и верхних дыхательных путях обнаруживаются различные виды *Klebsiella* (*K. pneumoniae* и индолположительная *K. oxytoca*), значительно реже они определяются во влагалище. Кроме того, бактерии видов *Klebsiella* могут встречаться в почве, воде и на поверхности растений. Следовательно, возможна повторная колонизация человека этими микроорганизмами (например, посредством бытовых контактов,

через пищу, кондиционированный увлажненный воздух и т.д.). У лиц с нормальным состоянием иммунитета *Klebsiella* вызывает преимущественно респираторные инфекции и инфекции мочевых путей. При ослаблении иммунитета (у больных раковыми заболеваниями, получающих иммунодепрессанты) *Klebsiella* может вызывать сепсис, менингит, пневмонию и инфекции мочевых путей. Эти микроорганизмы обычно продуцируют простые β-лактамазы, поэтому они нередко обнаруживаются после терапии пенициллинами. Вызываемые клебсиеллой инфекции, как правило, с успехом поддаются терапии цефалоспоридами. Однако при проведении неадекватной антибиотикотерапии могут появляться штаммы с расширенной β-лактамазной активностью и множественной лекарственной резистентностью, подобно тому, как это наблюдается у псевдомонад.

Pseudomonas aeruginosa распространена повсеместно, в том числе среди людей. Частота ее обнаружения у здоровых людей составляет: на коже 0–2%, в глотке – 0–6% и в кале – 2,6–24%. Частота выявления этих бактерий и колонизации ими организма повышаются до 50% после длительной госпитализации. Эти патогены могут обнаруживаться также в пищевых продуктах, в овощах, в кондиционированном воздухе и т.д. Бактерия вырабатывает внеклеточные полисахариды (обеспечивают адгезию), экзотоксины и протеазы. Она обладает природной резистентностью к широкому спектру антибиотиков (например, к пенициллинам, цефалоспоридам, тетрациклинам и сульфониламидам). На фоне антибиотикотерапии у бактерий вырабатываются новые типы резистентности, которая отчасти является генетически стабильной. Вследствие этого *Pseudomonas aeruginosa* является одним из самых частых представителей госпитальной флоры и возбудителем примерно 20% всех внутрибольничных инфекций. Инфекция, вызываемая этим микроорганизмом, представляет наибольшую опасность для пациентов с угнетением иммунитета.

Ограниченной эффективностью в отношении синегнойной палочки обладают следующие антибиотики: ацилуреидопенициллины (пиперациллин), карбапенемы (меропенем, имипенем), цефалоспорины (чаще всего цефтазидим), фторхинолоны (например, цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) и аминогликозиды (гентамицин, амикацин, тобрамицин). Комбинация нескольких препаратов может уменьшить скорость и интенсивность развития резистентности у бактерий.

***Salmonella*.** Бактерии рода *Salmonella* образуют огромную группу, включающую в себя более 1000 разновидностей. Они являются основными возбудителями пищевых отравлений, особенно возникающих при употреблении яиц и курятины. Эти бактерии обладают умеренной патогенностью, за исключением *S. typhi* (являющейся возбудителем брюшного тифа) и *S. paratyphi*, в настоящее время встречающихся крайне редко, поэтому для возникновения инфекции в организм должно попасть большое количество бактерий. Как и в случае остальных инфекций, вызываемых умеренно патогенными возбудителями, группу повышенного риска составляют лица юного и старшего возраста. Значительную эпидемиологическую проблему представляют собой хронические носители. Наиболее эффективными препаратами являются фторхинолоны. До сих пор не получено удовлетворительных ответов на вопрос о риске для плода, который, возможно, имеет место в родах при наличии у матери сальмонеллезной инфекции или носительства. Тщательное наблюдение за новорожденным и раннее начало его лечения, возможно, являются достаточными по объему мероприятиями. Кесарево сечение считается оправданным только в случаях высокого риска.

***Yersinia*.** Бактерии рода *Yersinia* в большинстве случаев вызывают кишечные инфекции, характеризующиеся диареей, рвотой и иногда фебрильной лихорадкой. При генерализации инфекции *Y. enterocolitica* может вызывать артрит

или узловатую эритему. Цефалоспорины третьего поколения, карбапенемы и фторхинолоны высокоэффективны для лечения вызываемых иерсиниями инфекций.

Выделяют также *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*.

Campylobacter. Бактерии рода *Campylobacter* передаются от животных через пищевые продукты, вызывая в первую очередь инфекции желудочно-кишечного тракта. Осложнениями этих инфекций могут быть сепсис (возбудитель – *C. fetus*), артрит (возбудитель – *C. jejuni*), инфицированный выкидыш и, возможно, синдром Гийена–Барре. Эффективными препаратами для лечения данной инфекции являются амоксициллин и метронидазол, фторхинолоны и остальные препараты обладают умеренной эффективностью.

процессом, который изредка развивается в малом тазу, где является причиной воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ).

Значительно чаще диагноз инфекции, вызванной *Actinomyces*, ставится при цитологическом исследовании материала, полученного с поверхности внутриматочной спирали (ВМС), извлеченной из полости матки. Возможны неблагоприятные последствия этой инфекции. У многих пациентов цитологический диагноз не подтверждается микробиологическими тестами. Однако даже успешный результат трудоемкого культурального исследования, требующего применения специальных методик и длительного наблюдения, не указывает на необходимость вмешательства, так как бактерии не представляют объективной опасности. Колонии *Actinomyces israeli* обнаруживаются в кале и, следовательно, иногда могут выявляться во влагалище.

Актиномицеты _____

Актиномикоз является хроническим гранулематозным воспалительным

2 Защитные системы

Функции иммунной системы и нарушения ее функционирования

Наша иммунная система играет важную роль в предотвращении инфекции и в борьбе с ней. В отсутствие нормально функционирующей иммунной системы даже самые эффективные антибиотики окажутся бесполезными. Защитная система организма может страдать при различных нарушениях, в частности при врожденном иммунодефиците, частичном угнетении иммунитета (его клеточных или гуморальных факторов), ятрогенной иммуносупрессии или синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД). Факторами, снижающими активность иммунной системы, могут быть недостаточное питание, стресс и старение.

Человеческий организм способен довольно благополучно сосуществовать с множеством различных микроорганизмов. Кожа и желудочно-кишечный тракт колонизированы огромным количеством бактерий — 10^{12} – 10^{16} . Инфекция развивается лишь в том

случае, если нарушается равновесие между защитными силами организма и микробным сообществом, что, например, случается при инвазии патогенными микроорганизмами обычных стерильных участков тела, при попадании в организм высокопатогенных микроорганизмов или при ослаблении защитных систем.

Количество инвазивных патогенов и их вирулентность также имеют большое значение для развития инфекции.

Общие защитные механизмы

Неповрежденные кожа и слизистые оболочки представляют собой эффективный защитный барьер от вторгающихся патогенных микроорганизмов (табл. 2.1).

Ороговевающий эпителий обладает намного большей устойчивостью к микроорганизмам, чем многослойный или однослойный железистый эпителий слизистых оболочек. Поэтому именно слизистые оболочки представляют собой входные ворота для большинства микроорганизмов.

Однако слизистые оболочки имеют свою собственную защиту, которая обеспечивается выработкой слизи (например, слизистой цервикального канала) и разнообразными специфическими (антитела IgA) и неспецифическими защитными механизмами (например, лизоцимы).

Еще одним защитным фактором является нормальная микрофлора, заселяющая слизистые оболочки (например, продуцирующие молочную кислоту лактобациллы во влагалище).

Таблица 2.1 Защитные механизмы

1. Общие:	кожа слизистые оболочки физиологические секреты нормальная микрофлора
2. Иммунная система:	
а) неспецифический иммунитет:	система комплемента интерфероны лизоцимы и др. лейкоциты (микрофаги) лимфоциты (макрофаги) натуральные клетки-киллеры (Т-лимфоциты)
б) специфический иммунитет:	иммуноглобулины (антитела) – IgM, IgA, IgG специфические макрофаги (Т-клетки)

Системы неспецифической гуморальной защиты

Система комплемента. Это сложная ферментная система, которая способна растворять вторгшиеся микроорганизмы посредством серии последовательных реакций отдельных компонентов системы.

Отдельные защитные системы различным образом взаимодействуют друг с другом. Так, фиксация специфических антител на поверхности вторгшихся микроорганизмов способствует активации системы комплемента и повышает фагоцитарную активность макрофагов.

К неспецифическим гуморальным защитным системам относят также:

- ▶ *систему пропердина*, обеспечивающую альтернативный путь активации системы комплемента;
- ▶ *лизоцимы*, которые растворяют клеточную стенку некоторых бактерий;
- ▶ различные *интерфероны*, обладающие противовирусной и антипролиферативной активностью и выполняющие некоторые функции регуляции иммунной системы (влияние на клеточные стенки, дифференцировка клеток, повышение цитотоксичности).

Кроме этих систем существует множество различных субстанций (медиаторов), высвобождаемых макрофагами или Т-лимфоцитами при их стимуляции.

Система неспецифической клеточной защиты

Эта система включает полиморфно-ядерные лейкоциты (нейтрофилы и эозинофилы, также именуемые **микрофагами**) и мононуклеарные фагоциты (**макрофаги**).

Полиморфно-ядерные лейкоциты являются первыми клетками, достигающими очага инфекции. Они обладают ограниченной резистентностью, рано погибают и приводят к образованию гноя.

После микрофагов в инфекционном очаге появляются макрофаги. Они представляют собой моноциты, которые образуются в костном мозге и дифференцируются в макрофаги в периферических тканях. Макрофаги вместе с гранулоцитами могут визуализироваться при микроскопии цервикальной слизи. Особенно большое число их определяется при хронических инфекциях, например, при хламидийном цервиците.

Фагоциты мигрируют по направлению к вторгшимся микроорганизмам посредством хемотаксиса, затем поглощают их и разрушают при помощи лизосомальных ферментов.

Помимо стимулирующего действия на неспецифические системы защиты фагоциты оказывают положительный эффект на реакции специфического иммунитета. Они вырабатывают множество медиаторов, например, интерферон, лейкотриены, факторы комплемента, монокины и простагландины.

Кроме того, имеются еще **натуральные клетки-киллеры**, цитотоксические Т-лимфоциты.

Фагоцитоз стимулируется специфическими иммуноглобулинами, которые прикрепляются к поверхности патогенов (процесс, называемый **опсонизацией**). Вследствие этого микроорганизмы становятся более «аппетитными» для макрофагов. А для некоторых бактерий адекватный фагоцитоз возможен только после их опсонизации, например, для листерий, некоторых стафилококков, микобактерий, пневмококков и *Haemophilus influenzae*.

Система специфической гуморальной защиты

Активация системы специфического иммунитета приводит к появлению осязательных количеств гуморальных антител (иммуноглобулинов) и фиксированных антител (прикрепляются к Т-лимфоцитам), которые формируют систему стойкого специфического иммунитета.

Фиксированные (клеточные) антитела

Под действием разнообразных медиаторов, из стволовых клеток костного мозга через ряд промежуточных форм образуются две популяции зрелых лимфоцитов крови — **В-лимфоциты** и **Т-лимфоциты**. Эти две клеточные популяции различным образом взаимодействуют между собой. Программирование лимфоцитов, вышедших из костного мозга, происходит после того, как клетки достигают периферических тканей, где из них образуются иммунокомпетентные клетки.

После контакта с антигеном (например, с микроорганизмом), при содействии нормальных макрофагов, во всех В-лимфоцитах, имеющих соответствующий специфический рецептор, начинается клональная пролиферация. Это приводит к образованию долгоживущих «клеток памяти», которые способны сохранять информацию в течение многих лет. Последующий повторный контакт с данным антигеном запустит быстрый иммунный ответ. В то же время, под действием антигенов происходит дифференцировка В-клеток в иммуноглобулинпродуцирующие **плазмочиты**.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины представляют собой гликопротеины, специфически реагирующие на определенные иммуноген-

ные детерминанты микроорганизма. В зависимости от размеров микроорганизма варьирует количество разнообразных рецепторов, которые он содержит. Антитела обычно обнаруживаются только во внеклеточных пространствах (IgA и IgG могут проникать в материнское молоко).

Известны пять различных иммуноглобулинов (табл. 2.2).

IgM-антитела

Антитела этого класса первыми вырабатываются в ответ на антигенную стимуляцию. Каждая молекула иммуноглобулина М состоит из пяти основных единиц. Молекулярная масса IgM составляет 900 000 Д; это максимальное значение среди иммуноглобулинов, вследствие чего IgM не способен проникать через плаценту. Иммуноглобулины этого типа вырабатываются во всех случаях появления антигена; по присутствию специфических IgM можно судить о наличии как первичноактивной, так и реактивированной инфекции. Период полувыведения у IgM минимальный среди всех иммуноглобулинов и составляет от 1 до 3 дней.

IgA-антитела

Антитела этого класса являются секреторными; они обнаруживаются в сы-

Таблица 2.2 Характеристики различных иммуноглобулинов и их концентрация в плазме крови

Класс	Количество структурных единиц	Тяжелые цепи	Легкие цепи	Подклассы	Молекулярная масса	Период полувыведения (дней)	Концентрация, мг/дл
IgG	1	γ	$\chi\lambda$	IgG ₁ IgG ₂ IgG ₃ IgG ₄	150 000	22	1250 (750–1500)
IgM	5	μ	$\chi\lambda$	IgM ₁ IgM ₂	900 000	1–3	150 (50–200)
IgA	1–3	α	$\chi\lambda$	IgA ₁ IgA ₂	170 000	6	210 (90–320)
IgD	1	δ	$\chi\lambda$		180 000	3	3
IgE	1	ϵ	$\chi\lambda$		200 000	2	0,03

воротке крови, на слизистых оболочках и в секретируемых жидкостях. Обычно молекулы IgA имеют мономерное строение (наиболее частое для антител), однако могут встречаться и двухмерные молекулы. IgA-антитела проникают в женское молоко.

IgG-антитела

IgG-антитела образуют крупнейший подкласс антител и представляют примерно 75% всех антител, содержащихся в плазме крови. Они обеспечивают стойкий иммунитет и присутствуют в крови даже в отсутствие антигена. Период полувыведения для этих антител составляет примерно 3 нед. Продукция IgG-антител осуществляется непрерывно, в результате чего по истечении десятков лет их количество обычно снижается незначительно. Имея молекулярную массу 150 000 Д, IgG-антитела способны проникать через плаценту.

IgD-антитела

Эти антитела лишь в небольших количествах обнаруживаются в плазме крови и, вероятно, участвуют в процессе дифференцировки В-лимфоцитов.

IgE-антитела

В плазме крови IgE-антитела появляются лишь в незначительных количествах. Обычно они обнаруживаются на поверхности тучных клеток, присутствующих в коже и слизистой оболочке, где они индуцируют реакции гиперчувствительности немедленного типа. Антитела этого класса не проникают через плаценту.

Функция антител

Fab-фрагмент антитела обратимо связывается с соответствующим рецептором микроорганизма. В результате этого изменяется конфигурация фрагмента Fc, расположенного на противо-

положном конце иммуноглобулина, что, в свою очередь, запускает ряд реакций:

- ▶ активацию комплемента и появление активных ферментов, следствием чего является лизис микроорганизма;
- ▶ нейтрализацию патогенного микроорганизма и, в результате, нарушение его способности проникновения в клетку (как в случае с вирусами);
- ▶ агглютинацию или преципитацию патогенов посредством образования крупных иммунных комплексов;
- ▶ облегчение фагоцитоза (эффект опсонизации).

Система специфической клеточной защиты

Эта система представлена Т-лимфоцитами, иммунологические свойства которых программируются в вилочковой железе. На поверхности этих клеток присутствуют различные рецепторы, способные реагировать на определенные антигены. Эти лимфоциты непрерывно циркулируют между лимфатическими узлами, селезенкой, сердечно-сосудистой системой и различными тканями организма.

После иммунологического контакта Т-лимфоциты дифференцируются в Т-эффекторные клетки, которые в зависимости от поверхностных маркеров и функции разделяются на Т-хелперы, Т-супрессоры и Т-киллеры. Т-хелперы отвечают за распознавание антигена, активацию В-лимфоцитов, индукцию Т-лимфоцитов и синтез лимфокинов, тогда как активность Т-супрессоров приводит к угнетению иммунного ответа, уничтожению раковых клеток, разрушению клеток, инфицированных вирусом, и отторжению трансплантата. Благодаря равновесию между данными популяциями клеток иммунные реакции не носят избыточного характера.

Посредством различных медиаторов Т-лимфоциты оказывают регулирующее воздействие на другие типы

клеток, в частности на гранулоциты и макрофаги.

При ВИЧ-инфекции в первую очередь поражаются Т4-лимфоциты, которые разрушаются по мере прогрессирования инфекции.

Патология иммунной системы

Выделяют первичную (врожденную) и вторичную (приобретенную) форму иммунодефицита.

Врожденный иммунодефицит может существовать лишь в легких формах, так как новорожденные с тяжелыми дефектами иммунитета не выживают. Многие из легких дефектов иммунитета уже известны. Причиной нарушения иммунитета могут быть как неспецифические дефекты, например, дефекты системы комплемента, фагоцитоза (дефект гранулоцитов), так и специфические, с нарушением функции В-лимфоцитов (дефицит иммуноглобулинов) или Т-лимфоцитов. Формирование иммунного статуса плода и ребенка представлено в таблице 2.3.

Эти дефекты могут быть обнаружены при использовании современных иммунологических методик. Иногда, в случае отдельных инфекций, принимающих тяжелое течение, выявление врожденного иммунодефицита может быть важным с судебно-медицинской точки зрения.

Приобретенный иммунодефицит может развиваться при метаболичес-

Таблица 2.3 Формирование иммунного статуса плода и ребенка

6-я неделя беременности	Зачаток тимуса
12-я неделя беременности	Тимус начинает функционировать, на лимфоцитах определяются поверхностные маркеры (IgM, IgG, IgA), появляются Т-лимфоциты
20-я неделя беременности	Выработка IgG- и IgM-антител плазмоцитами
30-я неделя беременности	Выработка IgA-антител, плоду начинают передаваться материнские IgG-антитела (поэтому у недоношенных детей имеется дефицит антител)
3–6-й месяцы жизни	Определяется наименьший титр антител
1-й год жизни	Уровень IgM-антител аналогичен таковому у взрослого
8-й год жизни	Уровень IgG-антител аналогичен таковому у взрослого
11-й год жизни	Уровень IgA-антител аналогичен таковому у взрослого

ких расстройств, например, при гипопроотеинемии, сахарном диабете, циррозе печени и уремии. Даже сами по себе расстройства иммунной системы, причина которых часто еще неизвестна, могут приводить к иммунодефициту. Терапия цитостатическими препаратами и иммунодепрессантами, а также радиотерапия приводят к развитию ятрогенного иммунодефицита.

Расстройства иммунной системы могут вызываться различными инфекциями, что, в частности, наблюдается при ВИЧ-инфекции. Другие инфекционные заболевания (например, туберкулез), также могут влиять на состояние иммунного статуса.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

3 Выявление патогенных микроорганизмов

Общие замечания

Непосредственная визуализация _____

Кольпоскопия: лобковые вши, гельминты.

Микроскопия:

- ▶ нативный влажный препарат: трихомонады, грибы, возможно, бактерии;
- ▶ препарат, окрашенный метиленовым синим (как влажный препарат) или по Граму: грибы, бактерии;
- ▶ препараты, меченные иммунофлуоресцентными маркерами: хламидии, вирусы простого герпеса, *Treponema pallidum*;
- ▶ препараты, окрашенные с использованием специальных методик: возбудитель малярии, трихомонады;
- ▶ фазово-контрастная микроскопия: трихомонады, грибы;
- ▶ возможно, электронная микроскопия: герпес-вирусы, ВИЧ, поксвирусы, ротавирусы.

Культуральные методы исследования и идентификация патогенов _____

Культуральное исследование является методом выбора при диагностике почти всех бактериальных инфекций. К вирусам, которые могут быть идентифицированы этим методом, относятся в первую очередь энтеровирусы, кроме того, вирусы простого герпеса и цитомегаловирусы. Культуральное исследование также является методом выбора при диагностике грибковых инфекций.

Серологическая диагностика (антитела) _____

Эта методика является наиболее важной при выявлении вирусных инфекций, что связано с тем, что вирусы являются мощными индукторами выработки антител, а идентификация вирусов посредством вирусологических методик требует много средств и времени. При бактериальных инфекциях, вследствие частого перекрестного реагирования антибактериальных антител и слабой выраженности иммунного ответа, серологические методы диагностики играют незначительную роль. Исключение составляет сифилис, выявление которого в настоящее время осуществляется исключительно посредством серологических методик. С недавних пор серодиагностика используется для выявления хламидийной инфекции, боррелиоза, а среди протозойных инфекций — токсоплазмоза.

Кроме того, серологические методы диагностики используются для выявления антигенов (например, энзим-связанный иммуносорбционный анализ, ELISA).

Выявление микроорганизмов с использованием методов молекулярной биологии _____

До настоящего времени гибридизация являлась единственным методом диагностики папилломавирусной инфекции. Разработка методики полимеразной цепной реакции (ПЦР) дала начало новой эре диагностики этого возбудителя.

Выявление бактерий

Особое внимание уделяется изоляции и идентификации патогенных микроорганизмов.

Забор материала посредством взятия мазков (инфекции мягких тканей) _____

Образцы всегда следует брать из глубокой раны, так как на ее поверхности обычно имеются лишь некротические ткани. При получении материала из шейки матки его следует забирать как можно глубже из цервикального канала. Перед манипуляцией следует обработать влажную часть шейки матки, чтобы свести к минимуму вероятность контаминации препарата микрофлорой влагалища. Чем больше контаминирующих штаммов обнаруживается вместе с патогенными штаммами, тем менее убедительными являются результаты бактериологического исследования.

В то же время, чем осторожнее производился забор материала и чем более избирательно осуществлялось его взятие в очаге инфекции, тем выше вероятность того, что будет обнаружен возбудитель данной инфекции.

При взятии мазков тампоном в участках с повышенной чувствительностью (наружные гениталии девочек, область век) рекомендуется использовать увлажненный тампон (смоченный физиологическим раствором или транспортной средой либо, в случае крайней необходимости, водопроводной водой). Этот прием позволяет увеличить количество получаемого материала и сделать процесс его забора менее болезненным.

Анализ мочи (инфекции мочевых путей) _____

При заборе спонтанно выпущенной мочи она периодически оказывается контаминирована бактериями, присутствующими в наружных отделах урет-

ры и в области вульвы. По этой причине числом бактерий, свидетельствующим об инфекции мочевых путей, считается 10^5 и выше. Клиническая значимость результатов бактериологического исследования мочи определяется тем, насколько правильно она была собрана и, соответственно, тем, насколько правильные инструкции по сбору мочи получила пациентка.

При сборе мочи пациентке рекомендуют развести половые губы, обмыть наружное отверстие мочеиспускательного канала и выпустить первую порцию мочи; лишь после этого моча собирается в специально предназначенную для этого емкость. Контаминация всегда должна быть заподозрена в том случае, если в моче обнаруживаются высокие концентрации различных типов бактерий.

Еще одна трудность может быть связана с тем, что моча является крайне благоприятной средой для развития бактерий. В случае если длительность транспортировки образцов мочи достигает нескольких часов, бактерии быстро размножаются, в результате чего их содержание в моче искусственно завышается. По этой причине была разработана иммерсионная методика взятия образца мочи (например, Urotube, Roche), при которой заранее подготовленный специальный агар погружается в свежесобранную мочу; число колоний, появляющихся на среде после инкубации, довольно точно отражает концентрацию бактерий в моче.

Одним из недостатков подобной методики является то, что бактерии неодинаково хорошо растут или вообще не растут на этих культуральных средах. Если при подозрении на инфекцию мочевых путей пробное культуральное исследование не дает результата (например, при беременности), в лабораторию следует как можно быстрее доставить образец свежесобранной мочи, сохраняя его при температуре 4°C во время транспортировки. Даже относительно невысокое число бактерий в моче (менее 10^7 /мл) может указывать на инфекцию мочевых пу-

тей, особенно в случае, если моча была получена путем надлонной пункции или катетеризации мочевого пузыря.

Первые 10 мл произвольно выпущенной мочи (первая порция мочи) используются для **обнаружения хламидий** в уретре.

Культуральное исследование крови (сепсис) —

При тяжелых инфекционных заболеваниях (даже в отсутствие лихорадки, как в случае септического шока) и/или лихорадке (более 38,5°C) следует провести культуральное исследование крови для исключения сепсиса. Для этой цели имеются готовые к использованию флаконы с культуральными средами, в которые помещается (по возможности через канюлю, напрямую связанную с емкостью) 5–10 мл венозной крови. Особое значение имеет тщательная, повторная дезинфекция кожи в месте забора крови, при отсутствии которой гемокультура обнаружит только контаминирующие бактерии (например, *Staphylococcus epidermidis*). Кроме того, во всех случаях следует подготовить как аэробную гемокультуру, которая контактирует с воздухом, так и анаэробную гемокультуру, которая культивируется без доступа воздуха. Лучше всего из вены каждой руки получить один образец крови для аэробной и один для анаэробной гемокультуры (минимум 3, а оптимально 4 образца для гемокультуры). Чем выше частота забора крови для гемокультуры, тем выше вероятность выделения патогенного микроорганизма. По возможности кровь на гемокультуру следует брать в период подъема температуры. По данным крупных статистических исследований, рост патогенной флоры наблюдается лишь на 20% гемокультур. Результат культурального исследования крови становится известен не ранее чем через 20 ч после забора, что связано с тем, что до переноса содержимого флакона на агар оно должно инкубироваться в течение 8 ч.

Если в одной из гемокультур обнаруживается *Staphylococcus epidermidis*, его присутствие свидетельствует о контаминации образца крови кожной флорой, а не о сепсисе, вызванном этим возбудителем.

Cardnerella vaginalis не может расти на обычной гемокультуре, так как присутствующий в ней гепарин подавляет рост данного патогена.

Специальные методики _____

Для получения культуры хламидий используются эпителиальные клетки, которые берутся из очага инфекции (шейка матки, уретра, ампулярный отдел маточной трубы) при помощи тампона или, что даже лучше, кисточки или губки, а затем переносятся на соответствующую транспортную среду.

Транспортная среда _____

Лишь самые устойчивые бактерии (например, энтерококки) могут быть культивированы после продолжительной транспортировки (несколько часов, 1–3 дня), если последняя осуществлялась без использования транспортной среды. Во влажном тампоне после 24-часовой транспортировки без транспортной среды стафилококки еще могут быть культивированы в исходных количествах, однако количество бактерий некоторых видов *Bacteroides* уже через несколько часов будет снижаться на 10^1 – 10^5 КОЕ (колониеобразующих единиц) (с пошаговым уменьшением на величину \log_{10}), вследствие чего их культивирование станет невозможным.

После внедрения в практику транспортных сред и совершенствования методик культивирования намного чаще стали выявляться бактерии, которым необходимы определенные условия выращивания. Так, например, гонококки являются относительно чувствительными микроорганизмами, их культивация после 24–48-часовой транспортировки возможна лишь при использовании транспортной среды.

Особое значение транспортная среда приобретает для культивирования анаэробных бактерий, некоторые из которых крайне чувствительны к кислороду и могут существовать лишь в соответствующей среде. На современном рынке доступно множество различных транспортных сред (например, Port-A-Cult, Transystem).

Для культивирования хламидий требуются особые транспортные среды, отличающиеся от тех, которые используются для обычных бактериологических исследований. Как и для вирусов, для этих бактерий требуются забуференные растворы, в которые могут быть перенесены инфицированные клетки.

Методики культивирования _____

Стандартные методики

Бактерии обычно выращивают на твердых агарных средах, содержащих важнейшие питательные вещества. Каждая способная к делению бактерия образует одну колонию. Фракционное нанесение материала на чашку с питательной средой позволяет примерно оценить количество имеющихся бактерий. Для получения точных данных о содержании бактерий используются серии разведений исходного материала.

Материал с каждого образца (тампона, губки и др.) наносится на различные среды, что позволяет не только одновременно культивировать бактерии с различными питательными потребностями, но и выявлять особые свойства бактерий (например, способность к гемолизу).

Применение селективных культуральных сред, содержащих вещества, подавляющие развитие других бактерий (например, антибиотики), облегчает выделение некоторых патогенных микроорганизмов. Так, с появлением соответствующих селективных сред частота выявления стрептококков группы В в мазках из влагалища и шейки матки резко возросла. Использо-

вание селективных сред также необходимо для культивирования тех патогенных микроорганизмов, которые не дают большого числа колоний, в частности для гонококков.

Чашки с культуральной средой для выращивания аэробных бактерий могут инкубироваться в обычном инкубаторе, тогда как чашки для выращивания анаэробных бактерий, которые не растут в присутствии кислорода, должны инкубироваться в специальных анаэробных контейнерах, из которых после помещения чашек с культурой удаляется весь кислород (при помощи физических или химических методов).

Обычно агарные чашки могут быть осмотрены уже через 24 ч после помещения в инкубатор. Однако для некоторых бактерий с медленным ростом (например, многие анаэробы) инкубация может занять несколько дней. В подобных случаях при начальных осмотрах микробиологическое заключение будет выглядеть как «рост физиологической флоры» или «нет роста патогенной флоры», а последующие заключения будут отмечать рост анаэробов или других медленно растущих бактерий.

Особенно медленным ростом отличаются туберкулезные бактерии, число которых за 24 ч увеличивается лишь вдвое. Таким образом, результаты культурального исследования могут быть получены лишь через 4–7 нед.

Последующая идентификация бактерий осуществляется посредством микроскопической оценки препаратов, окрашенных по Граму, исследования метаболической активности (например, при помощи тестов с цветными полосками), а в случае гонококковой инфекции дополнительно проводится тест на пероксидазную активность.

Кроме того, могут применяться газовая хроматография, позволяющая обнаруживать специфические метаболиты, и определение содержания GC (основная составная часть ДНК). Для выявления отдельных патогенных микроорганизмов могут использовать-

ся серологические методы диагностики.

Затем чистой культурой бактерии осеменяется агарная чашка. Для определения чувствительности патогенного микроорганизма к различным антибиотикам в чашку помещают небольшие бумажные диски, пропитанные антибиотиками; данное исследование следует выполнять в соответствии с заранее установленной, стандартизированной процедурой. По мере диффузии антибиотика из каждого тестового диска в агар и формирования градиента его концентрации вокруг каждого диска создается зона угнетения, ширина которой зависит от чувствительности патогенного микроорганизма.

Специальные культуральные методики

Применение специальных методик требуется для выращивания следующих бактерий:

- ▶ *Chlamydia*: клеточная культура (например, клеточная культура Мак-Коя);
- ▶ *Mycoplasma*: селективные культуральные среды с добавлением пеницилина, растут медленно даже в условиях CO₂; могут быть изолированы из материала, взятого обычным тампоном;
- ▶ *Mycobacterium*: специальная культуральная среда; отличаются крайне медленным ростом (от 4 до 8 нед.).

При использовании соответствующих культуральных сред могут быть изолированы многие другие бактерии, например актиномицеты. *Gardnerella vaginalis* также требует специальной культуральной среды (двухслойная агарная среда с добавлением различных питательных элементов и ингибиторов).

Экспериментальные животные в настоящее время редко используются для изоляции бактерий. В прошлом этот метод имел большое значение для диагностики туберкулеза. В настоящее время экспериментальные животные

(кролики) по-прежнему требуются для культивирования *Treponema pallidum* (возбудитель сифилиса) в их семенниках, хотя единственной целью этой культуральной методики является производство материала, используемого в диагностических процедурах.

Выявление вирусов

Изоляция вирусов требует использования клеточной культуры, поэтому является дорогостоящим методом исследования. Его следует использовать лишь в тех случаях, когда другие методы не дают результата либо когда обнаружение и идентификация микроорганизма являются основной задачей.

Материалы для исследования и методы их забора

Для выявления вирусов могут использоваться следующие материалы:

- ▶ мазок из зева: обнаружение вируса краснухи, вируса гриппа и вируса простого герпеса (ВПГ);
- ▶ мазки с шейки матки: ВПГ;
- ▶ мазки содержимого пузырьков, с поверхности кожных элементов, язвочек: ВПГ, вирус ветряной оспы;
- ▶ моча: цитомегаловирус (ЦМВ);
- ▶ кал: энтеровирусы (полиовирус, вирус Коксаки, эховирус), вирус гепатита А (ВГА), ротавирусы;
- ▶ кровь: ВИЧ, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус гепатита В (ВГВ), вирус гепатита С (ВГС), ЦМВ;
- ▶ биоптаты: ВПГ, папилломавирусы и др.;
- ▶ амниотическая жидкость: ЦМВ, вирус краснухи.

При наличии дефектов кожных покровов (эрозии, язвочки) и небольших пузырьков (например, генитальный герпес) мазок берут небольшим стерильным ватным тампоном, с нажимом проводя им по язве или дну пузырька (желательно захватить несколько кожных элементов). Следует иметь в виду, что процедура является болезненной.

Рекомендуется смачивать тампон транспортной средой, что повышает его впитывающую способность. После забора материала тампон промывают, отжимают и затем выбрасывают.

Проведение пункции пузырька имеет смысл лишь в том случае, если он имеет большие размеры; после пункции содержимое пузырька отсасывается через тонкую иглу при помощи маленького шприца.

Транспортная среда _____

Все вирусы, за исключением папилломавирусов и энтеровирусов, чувствительны к высушиванию, поэтому тампон с материалом помещается в транспортную среду (например, клеточная культура). Если последняя недоступна, для кратковременной транспортировки может использоваться физиологический раствор хлорида натрия. Он применим для транспортировки тампонов с вирусологическим материалом любого рода и аспирата пузырьков.

Культуральные методики _____

Для выделения вирусов требуются клеточные культуры. В зависимости от вида вируса могут потребоваться различные типы клеток, так как многие вирусы избирательно растут на определенных типах клеток. Используются постоянные клеточные колонии и первичные клеточные культуры, причем первые применяются все шире. В большинстве случаев размножение вирусов распознается по цитопатическому эффекту (разрушение монослоя клеток). При работе с быстро размножающимися вирусами или вирусами, число которых к моменту посева уже велико (например, вирус простого герпеса), цитопатический эффект наблюдается через 24–48 ч. У других вирусов реализация этого эффекта может занимать до 8 дней (например, ЦМВ). В некоторых случаях приходится использовать суб-

культуры. Отдельные вирусы не разрушают клеточный монослой (например, вирус краснухи), в этих случаях размножение вирусов идентифицируется путем выявления вирусспецифического гемагглютинина, который способен прикреплять эритроциты к поверхности вируса.

Последующая идентификация вируса осуществляется при помощи иммунологических методик, т.е. посредством блокады цитопатического эффекта в следующем цикле клеточной культуры или, что быстрее, при помощи иммунофлуоресцентной методики с использованием моноклональных антител (например, ВПГ).

Полимеразная цепная реакция _____

Помимо вышеуказанного, для обнаружения многих вирусов может использоваться ПЦР. Это исследование является потенциальным методом диагностики многих вирусных инфекций в будущем (с. 59–60).

Выявление грибов

(табл. 3.1)

Микроскопия и показания для культурального метода исследования _____

Благодаря своему размеру и характерному строению большинство дрожжевых грибов могут быть распознаны уже при микроскопии влажного препарата или, что предпочтительнее, при микроскопии окрашенного препарата (см. рис. 3.1).

Выделяют три типичных морфологических структуры грибов: почкующиеся клетки, псевдомицелий и, на рисовом агаре, хламидоспоры (см. рис. 1.2, 3.2, 3.3).

Не все дрожжевые грибы *Candida* способны образовывать эти три морфологические структуры, что может использоваться для дифференциаль-

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

Таблица 3.1 Методы идентификации дрожжевых грибов

Метод	Признаки
1. Микроскопия нативного препарата (смешайте материал с раствором метиленового синего)	Почкующиеся клетки: оценка патогенности не производится Псевдомицелий: обычно <i>C. albicans</i>
2. Культуральное исследование в среде Сабуро (добавление антибиотиков подавляет развитие бактерий, что облегчает оценку и идентификацию грибов)	Используется для выращивания патогенных грибов, представленных почкующимися клетками Позволяет выявлять на 50–70% больше дрожжевых грибов, чем микроскопия нативного препарата Бульон Сабуро на 20% более чувствителен, чем агар Сабуро; дифференцировка различных видов дрожжей невозможна (присутствие небольших почкующихся клеток может указывать на <i>C. glabrata</i>) Внимание: стафилококки (клетки даже меньших размеров)
3. Получение культуры на рисовом агаре («голодный» агар)	Псевдомицелий: имеют большое значение в качестве патогена; при сочетании с хламидоспорами – <i>C. albicans</i> ; в противном случае требуется проведение биохимической дифференцировки Почкующиеся клетки: непатогенны, например, <i>Candida (Torulopsis) glabrata</i> , пивные дрожжи (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) Истинные ответвления: гифомицеты, например, <i>Geotrichum candidum</i> (непатогенная), либо контаминация чашки воздушными бактериями (чашки культивируемые более длительное время)
4. Получение культуры на хромовом агаре	Идентификация различных видов дрожжей по специфическим цветным реакциям колоний (сравнительно дорогой метод)
5. Биохимическое исследование	Идентификация различных видов дрожжей на основании их биохимической активности (цветная реакция) при росте на специально подготовленных средах
6. Серологическое исследование	Не имеет большого значения при диагностике генитальных инфекций Исключения: хронический, часто рецидивирующий кандидоз. Имеются доказательства того, что при отсутствии в сыворотке крови IgA-антител против <i>Candida albicans</i> иммуностимуляция может давать облегчение симптомов заболевания, что может иметь большое значение для тяжелобольных пациентов и больных с угнетением иммунитета
7. Антимикограмма	Ее проведение обычно не требуется при генитальных инфекциях, однако будет уместным у пациентов со СПИДом; лекарственная резистентность встречается крайне редко и лишь в отношении отдельных препаратов; к нистатину резистентность не развивается никогда

3

ной диагностики. Псевдомицелий грибов также могут иметь различия, которые, однако, могут быть обнаружены лишь опытным специалистом.

Во всех случаях невозможности постановки однозначного микроскопического диагноза для идентификации гриба требуется культуральное исследование, что, в частности, имеет место при малом числе грибковых клеток или при затруднении их распознавания из-за наличия других бактерий или структур (например, при исследовании мазка из ротовой полости или образцов стула). Культуральное исследование также требуется в тех случаях, когда обнаруживаются только почкующиеся клетки, которые могут представлять множество различных видов грибов.

Сбор материала

При взятии мазка из влагалища следует по возможности с нажимом провести тампоном по стенке влагалища. Грибы, особенно при инфекционном воспалении, адгезируются к влагалищным стенкам и проникают в них.

В связи с неравномерным распределением грибов в области вульвы и влагалища правильный выбор места для взятия мазка крайне важен для выявления возбудителя. Наиболее подходят участки с гиперемией, в особенности покрытые творожистыми и часто вязкими выделениями. При выборочном заборе материала для микроскопии (например, при помощи деревянной палочки) и осторожном растирании его на предметном стекле в растворе метиленового синего вероятность обнаружения грибов очень велика.

Рис. 3.1 Микроскопия влажного препарата в 0,1% растворе метиленового синего: кандидозная инфекция. Определяется смесь грибковых элементов (псевдомицелий *Candida*) и клеток эпителия влагалища; лейкоциты здесь не визуализируются, хотя при воспалении присутствуют всегда. Увеличение $\times 400$.

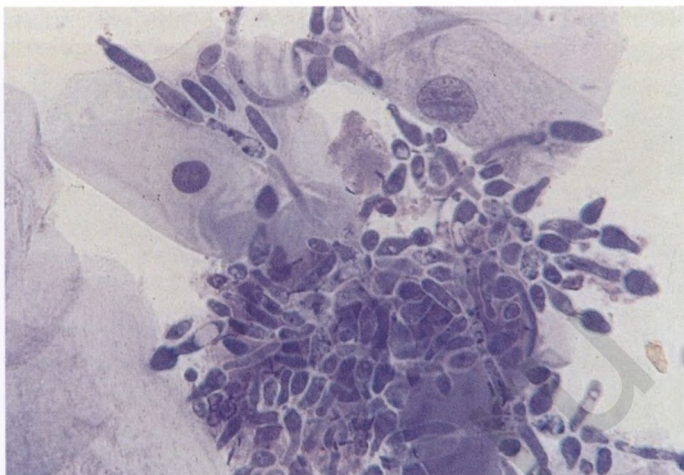
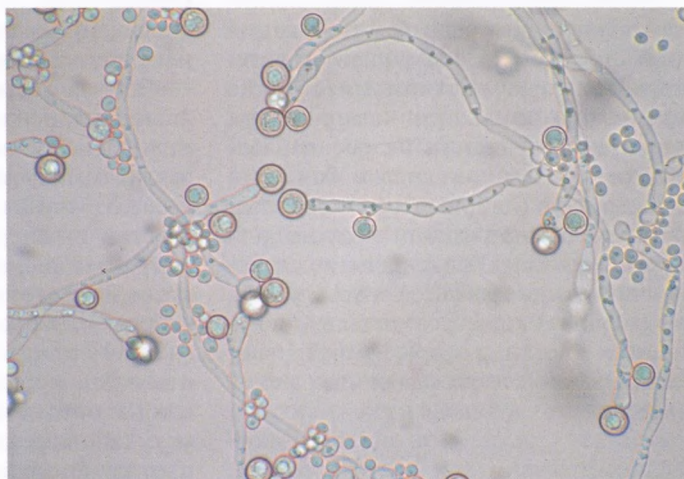


Рис. 3.2 Колония *Candida albicans* на рисовом агаре: макроскопически определяется венчик псевдомицелия. Увеличение $\times 10$.



Рис. 3.3 *Candida albicans* на рисовом агаре: типичные хроматоспоры. Увеличение $\times 400$.



Транспортная среда

Транспортная среда не имеет принципиального значения, так как грибы характеризуются высокой стабильностью. Тем не менее, не следует допускать высыхания материала.

Методы культивирования и дифференцировки

Грибы очень нетребовательны к условиям существования, вследствие чего могут расти на многих средах (например, агар Сабуро с 2% глюкозой, агар Киммига, Мерка).

Микроскопическая и морфологическая дифференцировка

Для морфологической дифференцировки дрожжевых грибов (табл. 3.2) используется псевдомицелий, являющийся характерным признаком нитчатой фазы грибов *Candida* в субкультурах на рисовом агаре. Псевдомицелий образуется на бедной питательными веществами или истощенной среде, т.е. в условиях, которые также создаются в инфицированных тканях организма. Наиболее простыми культуральными средами для индукции образования псевдомицелия являются рисовый агар и кукурузный агар. Чашки с агаром обсеменяются клетками выделенной культуры, после чего обсемененная поверхность закрывается покровным стеклом. После 24–48 ч инкубации при комнатной температуре (максимум до 28°C) культуру грибов исследуют под микроскопом с 10- или 40-кратным увеличением.

Некоторые виды рода *Trichosporon* (*T. cutaneum*, *T. beigeli*), которые иногда выделяются из влагилища, помимо почкующихся клеток также образуют мицелий, причем гифы этого мицелия путем сегментации образуют терминальные артроспоры (шарнирные, изломанные клетки).

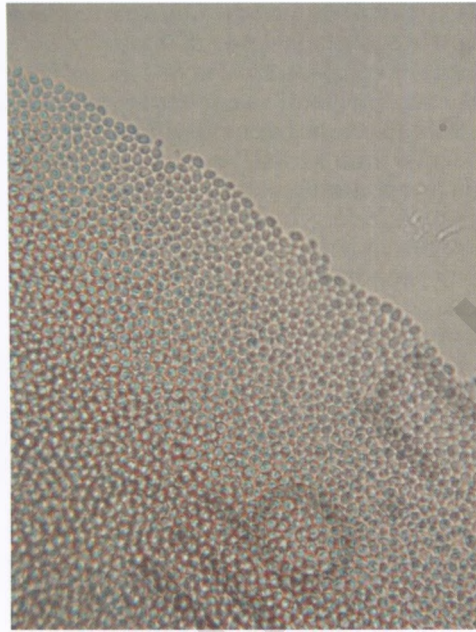


Рис. 3.4 *Candida glabrata* на рисовом агаре: под микроскопом визуализируются только мелкие почкующиеся клетки. Увеличение $\times 400$.

Таблица 3.2 Виды дрожжей, образующих псевдомицелий

<i>Candida albicans</i>	Псевдомицелий и хламидоспоры
<i>Candida stellatoidea</i>	Псевдомицелий и хламидоспоры, однако отсутствует способность усвоения сахара
<i>Candida tropicalis</i>	Обширный псевдомицелий, но без хламидоспор
<i>Candida parapsilosis</i>	Псевдомицелий и бластоспоры
<i>Candida kefyr</i> (<i>C. pseudotropicalis</i>)	
<i>Candida krusei</i>	\pm псевдомицелий
<i>Candida guilliermondii</i>	
<i>Candida ceylanoides</i>	

Candida glabrata и другие виды рода *Torulopsis* характеризуются малым диаметром клеток. Даже на агарных чашках они растут только в виде мелких почкующихся клеток (рис. 3.4) и не образуют псевдомицелиев.

Биохимическая дифференцировка

В силу скудной экспрессии дрожжевыми грибами различных морфологических маркеров их лабораторная дифференцировка практически невозможна без определения биохимической активности. Для систематизации используются такие критерии, как способность сбраживания углеводов и их усвоения, способность усвоения азотистых соединений и, реже, потребности в витаминах. На протяжении последних нескольких лет на рынке появились готовые к применению, изготовленные заводским способом системы для биохимической дифференцировки. Они обычно адаптированы к практическим потребностям медицинской микологии и значительно облегчают повседневную работу диагностических лабораторий. При дифференцированном использовании подобных систем они позволяют выявлять по меньшей мере 95% клинически значимых дрожжевых грибов.

Серологическая дифференцировка

Аналогично диагностике сальмонелл в бактериологии антигенные структуры на поверхности клеток также могут использоваться для идентификации дрожжевых грибов. Клинически значимые виды дрожжей могут распознаваться по типичным антигенным комплексам. Клиническая значимость серологической дифференцировки объясняется быстротой этого метода диагностики. Кроме того, метод позволяет дифференцировать серотипы А и В *Candida albicans*, что не только представляет эпидемиологический интерес, но и разрешает некоторые терапевтические проблемы.

Серологическая диагностика

При подозрении на системную инфекцию *Candida* серодиагностика имеет

ограниченное значение, так как обнаружение антител не дает никакой информации о состоянии иммунитета.

Продукция антител. Антитела против антигенов *Candida* вырабатываются у человека лишь в том случае, если иммунокомпетентная клетка организма контактирует с грибковыми антигенами. Это происходит в случае, если грибковые антигены поступают в кровоток. При кандидозной инфекции влажной эпителии колонии грибов остаются на его поверхности; инвазия антигенов и последующий иммунный ответ организма являются маловероятными. Однако в случае клинически значимого вульвита грибковые антигены часто поступают в кровоток, индуцируя гуморальный иммунный ответ.

В настоящее время доступны для использования следующие методы обнаружения антител:

► **Реакция непрямой гемагглютинации на *Candida* (*Candida* HA-тест).** В тесте используются обработанные формалином овечьи эритроциты, нагруженные полисахаридами *Candida*; последние представляют собой серологически активные компоненты, полученные от *Candida albicans* серотипа А. Тест позволяет распознавать IgM-, IgG- и IgA-антитела против антигенов клеточной стенки и антигены таппа, в рецепторную структуру которых входит глико(манно)-протеин. Кроме того, частично связываются комплексы антиген-антитело, что объясняет высокую специфичность теста. *Candida* HA-тест также позволяет обнаруживать антитела против *Candida tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. (Torulopsis) glabrata*, что объясняется общностью антигенов. Патогномоничными считаются титры, превышающие 1:160.

► **Непрямая иммунофлуоресцентная реакция на *Candida* (*Candida* ИФ-тест).** Для проведения пробы используются нативные клетки *Candida albicans*. Взвесь клеток наносится на разграниченные предметные стекла, которые затем высушиваются и фиксиру-

ются. После этого, для связывания специфических для *Candida* антител с дрожжевыми клетками, предметные стекла обрабатываются серийными разведениями сыворотки пациента. На втором этапе инкубации специфически связанные антитела соединяются с флуоресцин-изотиоцианат меченным (FITC-меченным) античеловеческим глобулином, что делает их видимыми при флуоресцентной микроскопии. В силу кинетических особенностей реакции она позволяет распознавать лишь IgG-антитела. При иммунофлуоресценции титры становятся положительными позже, чем при гемагглютинации, однако в первом случае повышенные титры сохраняются дольше. Патогномичными считаются титры, превышающие 1:160.

Выявление простейших

При трихомоназной инфекции особое внимание уделяется непосредственной микроскопической визуализации патогенных микроорганизмов, тогда как при токсоплазмозе основным методом обнаружения является серологическая диагностика. Стандартных методов культуральной диагностики этих микроорганизмов в настоящее время практически не существует. Однако и *Trichomonas*, и *Toxoplasma* могут выращиваться в специальных лабораториях. На получение культуры *Toxoplasma gondii* у мышей требуется по меньшей мере 2 нед. В последнее время все более доступными становятся различные методики обнаружения ДНК (ПЦР), роль которых в повседневной лабораторной практике возрастает.

Trichomonas vaginalis:

- ▶ микроскопия влажного препарата (рис. 3.5); чувствительность составляет около 50%;
- ▶ микроскопия цитологических препаратов (рис. 7.107а, с. 166);
- ▶ микроскопия препарата, окрашенного по Гимзе (рис. 3.6);

- ▶ концентрация культуры, например, инкубация в среде Даймонда при 35°C, и микроскопия осадка через 2–3 дня с повтором процедуры через 6–7 дней (чувствительность 60–80%);
- ▶ анализ образца ДНК (Affirm VP III, BD Diagnostic Systems), чувствительность 85–98%;
- ▶ серологическая идентификация трихомонад при помощи ELISA (чувствительность 77%);
- ▶ обнаружение антител в сыворотке крови.

Toxoplasma gondii:

- ▶ серодиагностика (обнаружение антител в сыворотке крови);
- ▶ методы непосредственного обнаружения (специальные лаборатории):
 - микроскопия гистологических срезов после окраски по Гимзе или обработки антителами, мечеными флуоресцином;
 - репродукция у животных (например, мышей) (длительность – от 2 до 4 нед.) или в культуре клеток;
 - ПЦР (предпочтительная методика).

Малярия (различные виды *Plasmodium*):

- ▶ Плазмодии обнаруживаются при микроскопии пораженных эритроцитов, окрашенных по Гимзе. Для этого лаборатории требуется более толстая пленка крови (капля крови, высушенная на предметном стекле).

Серологическая диагностика и обнаружение антител

Методы серологической диагностики

Общие замечания

Клиническое значение, недостатки и ограничения. Обнаружение антител (АТ) в сыворотке крови является наиболее важным методом диагностики вирусных инфекций. Это исследование также позволяет оценить состояние иммунитета после многочисленных инфекционных заболеваний.

Рис. 3.5 Трихомонада (стрелка) при микроскопии влажного препарата. Увеличение $\times 1000$.

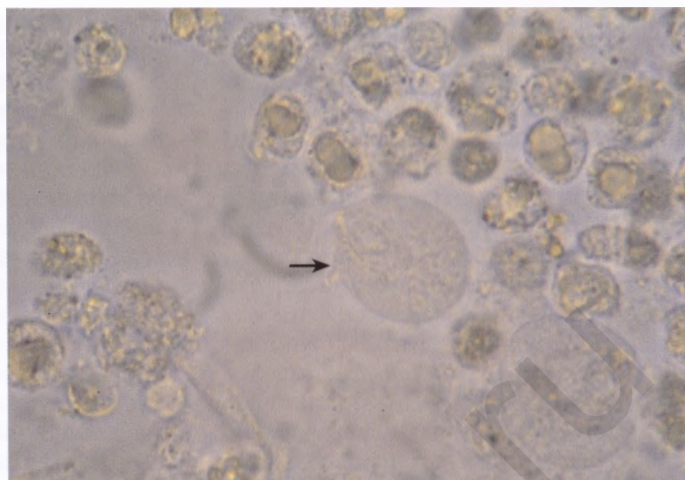
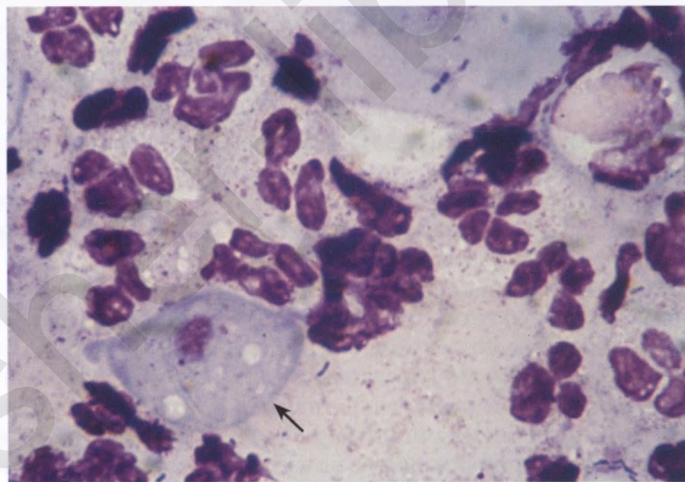


Рис. 3.6 Трихомонада (стрелка) после окраски по Гимзе. Увеличение $\times 1000$.



Существует много различных методик, дающих результат в течение нескольких часов.

Одним из недостатков серодиагностики является то, что антитела могут быть обнаружены не ранее чем через 2–3 нед. после инфицирования (в лучшем случае). Однако если длительность инкубационного периода составляет 2 нед., то при появлении основных симптомов заболевания первые антитела могут уже присутствовать. Другим недостатком серодиагностики является необходимость повторного анализа крови в случае недавно возникшей инфекции; этот недостаток в некоторой степени

компенсируется при использовании тестов на IgM-антитела, которые находят все более широкое применение.

Однако данный диагностический подход породил новые проблемы. Как мы уже видели, многие инфекции являются персистирующими или реактивированными, что часто не позволяет точно определить время возникновения инфекции, даже при использовании методики «захвата» IgM-антител.

Это, в частности, справедливо в отношении цитомегаловирусной инфекции и токсоплазмоза.

IgM-антитела вырабатываются не только при первом контакте с новым

антигеном (АГ), они могут выявляться на протяжении всего времени его присутствия в организме.

В принципе, все системные и значительные локальные инфекции могут приводить к выработке специфических антител. Таким образом, теоретически, эти инфекции должны выявляться при серологическом исследовании. Однако на практике это не всегда возможно, так как не для всех патогенных микроорганизмов разработаны серологические тесты, чему, конечно же, есть свои причины.

Вирусы трудно обнаружить при помощи культуральных методик, однако они являются хорошими индукторами синтеза антител, так как несут на своей поверхности лишь несколько антигенов и в большинстве случаев вызывают системную инфекцию.

В то же время бактерии быстрее и проще обнаружить, используя культуральные методы, чем методы серодиагностики. Бактерии имеют значительно более сложное строение, чем вирусы, и несут на своей поверхности значительно больше антигенных групп. Эти группы очень схожи с антигенными группами других бактерий и соединений (например, пищевых продуктов), что делает возможным перекрестное реагирование. Кроме того, бактериальные инфекции носят преимущественно поверхностный характер и не сопровождаются выраженной стимуляцией иммунной системы.

Серодиагностика играет *основную роль* при следующих **вирусных инфекциях**:

- ▶ краснуха;
- ▶ корь;
- ▶ цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ);
- ▶ инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ);
- ▶ ветряная оспа (вирус опоясывающего герпеса – varicella zoster virus);
- ▶ эпидемический паротит;
- ▶ вирусный гепатит А, В, С и D;
- ▶ СПИД (ВИЧ);
- ▶ инфекционная эритема (парвовирус В19).

Серодиагностика следующих вирусов также возможна, однако вследствие высокой стоимости к ней следует прибегать в *особых случаях*:

- ▶ полиовирусы;
- ▶ вирусы Коксаки;
- ▶ эховирусы.

При инфекциях, вызываемых папилломавирусами, серодиагностика не играет значимой роли.

Серодиагностика играет *основную роль* при следующих инфекциях, вызываемых **бактериями и простейшими**:

- ▶ сифилис;
- ▶ токсоплазмоз;
- ▶ боррелиоз;
- ▶ инфекции, вызываемые *Chlamydia pneumoniae*;
- ▶ в качестве дополнительного метода идентификации возбудителя при инфекциях, вызываемых *Chlamydia trachomatis*.

До настоящего времени серодиагностика остается бесполезной при инфекциях, вызванных *Listeria*.

В **микологии** также возможно использование методов серодиагностики, однако интерпретация их результатов затрудняется из-за значительной контаминации грибами рода *Candida*. Тем не менее, высокие титры антител позволяют заподозрить распространенный или системный микоз. В отдельных случаях серодиагностика может быть важным дополнением к культуральным методам диагностики грибковых инфекций.

Методики серологической диагностики

Уровни антител и цель их определения

В последнее время результаты исследований представляют не в виде титра антител, а в виде показателя оптической плотности (ОП). В связи с этим производители тестовых систем установили для каждого теста пограничное значение «угасания», которое пред-

ставляет собой границу между положительным и отрицательным результатом обнаружения антител.

Разнообразные методы серологической диагностики имеют различную чувствительность и специфичность. При определении титра значения могут варьировать от 1:4 до 1:20 000. Ферментные методы всегда дают очень высокие титры, тогда как для методик, использующих прямую флуоресценцию, характерны средние титры (от 1:200 до 1:1000), а титры, определенные различными методиками фиксации комплемента, как правило, малы (от 1:10 до 1:160). Кроме того, при использовании одного и того же метода в различных лабораториях результаты могут быть различными. Поэтому повышение титра может быть констатировано лишь в том случае, если оно обнаруживается одним и тем же исследователем при проведении тестов одной серии. То же касается значений «угасания».

Каждая лаборатория должна комментировать результаты своих исследований и оценивать их. Широко используемые распечатки так называемых «нормальных значений» не имеют практической пользы. Лаборатория должна быть информирована о точной цели исследования, чтобы применить соответствующие методики.

Следует запросить и получить следующую информацию:

- ▶ титры антител, сохранившиеся после предшествующих заболеваний (только IgG-антитела);
- ▶ активность инфекции (определяются также IgM-антитела).

В случае активной инфекции важно выяснить, является ли инфекция:

- ▶ первичной (например, цитомегаловирусная инфекция);
- ▶ реактивированной (например, цитомегаловирусная инфекция);
- ▶ свежей (например, токсоплазмоз);
- ▶ хронической (например, токсоплазмоз).

Реакция фиксации комплемента (ФК)

Показания. Этот универсальный тест уже длительное время используется для выявления большинства вирусных инфекций. Он позволяет обнаруживать все специфические групповые и видовые антигены. Однако серотип при использовании этого метода обычно установить не удается.

Принцип метода. Метод основан на количественном определении потребления комплемента; комплемент фиксируется и становится ферментно-активным лишь при образовании комплекса антиген–антитело. На втором этапе реакции фиксация комплемента может быть определена невооруженным глазом при добавлении эритроцитов, нагруженных антителами.

Перед проведением теста собственный комплемент сыворотки пациента должен быть инактивирован путем нагревания (2 ч при температуре 56°C). Затем создается серия двукратных разведений сыворотки.

На первом этапе теста в каждое разведение сыворотки добавляется определенное количество антигена (обычно от 2 до 4 единиц) и 2 единицы комплемента. Затем сыворотка инкубируется при комнатной температуре либо при температуре 37°C в течение 1 или 2 ч, когда происходит образование комплексов антиген–антитело, фиксирующих комплемент.

Для того чтобы реакция, произошедшая на первом этапе, стала видимой, на втором к сыворотке добавляются эритроциты овцы, нагруженные антителами к овечьим эритроцитам. В случае если сыворотка пациента содержит *антитела* против антигенов, используемых в тесте, на первом этапе образуется иммунный комплекс, а комплемент фиксируется. Следовательно, на втором этапе *гемолиз не произойдет*.

Если в сыворотке пациента отсутствуют антитела либо она разведена до такой степени, что имеющихся в ней антител недостаточно для фор-

мирования комплекса (для определения титра), комплемент не фиксируется и связывает нагруженные антителами овечьи эритроциты, которые добавляются на втором этапе. Это приводит к активации ферментативной активности и последующему гемолизу эритроцитов. Таким образом, возникновение гемолиза указывает на *отсутствии антител* в сыворотке.

Данный тест основан на способности комплемента связываться с комплексом антиген—антитело; если в сыворотке крови присутствует достаточное количество антител, то возможно ее дальнейшее разведение (титрование) при сохранении способности связывать постоянное количество комплемента.

Большое значение имеет и тип антител, участвующих в реакции. Так, например, IgM-антитела фиксируют большее количество комплемента, чем IgG-антитела. Этим объясняется то, что сразу после перенесенной инфекции определяется высокий титр (IgM-антитела исчезают из сыворотки крови в течение нескольких недель), а через несколько недель или месяцев этот титр постепенно снижается, и тест может становиться отрицательным.

Оценка. Таким образом, реакция фиксации комплемента хорошо подходит для выявления активной или недавно перенесенной инфекции, однако не позволяет установить давность инфекции и соответственно не дает возможности подтвердить наличие иммунитета. Чувствительность методики зависит от используемых антигенов, а именно от методики подготовки вируса, которая может в значительной степени различаться для разных вирусов.

Высокий титр антител при фиксации комплемента (более чем 1:80) всегда позволяет заподозрить свежую инфекцию. Однако и в данном случае наиболее достоверно о свежести инфекции позволяет судить обнаружение вновь образованных антител либо не менее чем четырехкратное повышение титра антител по сравнению с из-

начальным его уровнем (т.е. положительный тест в двух последующих разведениях), при этом оба разведения сыворотки должны тестироваться в одних и тех же условиях. Если тесты проводились разными исследователями и в разные дни, то четырехкратное увеличение титра не имеет никакого значения, так как диапазон колебаний результатов определения титра в различных лабораториях по-прежнему велик.

Реакция торможения гемагглютинации (ТГА)

Показания и оценка. Метод является стандартным тестом на наличие антител против вируса краснухи. При неправильном выполнении пробы она может давать ошибочные результаты. При низких титрах результаты теста часто являются недостоверными, поэтому официальная медицина в качестве диагностических признает более высокие титры (в случае краснухи — 1:32). Тем не менее, при работе с хорошими лабораториями меньшие титры также могут однозначно расцениваться как диагностические в отношении краснухи.

Принцип метода. До проведения теста сыворотка пациента должна пройти тщательную обработку. С одной стороны, при помощи коалина или гепарина с хлористым магнием удаляются так называемые ингибиторы; к ним относятся, например, липопротеины, которые всегда присутствуют в сыворотке в том или ином количестве и могут связываться с некоторыми антигенами, например, с антигеном краснухи, создавая картину присутствия антител там, где их в действительности нет. С другой стороны, в зависимости от типа используемых эритроцитов сыворотка должна быть предварительно обработана эритроцитами для того, чтобы удалить так называемые агглютинины, которые могут вызвать гемагглютинацию.

Для проведения этой реакции также подготавливается серия разведений сыворотки. В каждое разведение добавля-

ется 4 единицы антигена (вирусный гемагглютинин). После инкубации продолжительностью от 1 до 2 ч при комнатной температуре в сыворотку добавляются эритроциты. *Отсутствие агглютинации* свидетельствует о *присутствии антител*.

Реакция твердофазной агрегации эритроцитов

Показания. Эта реакция используется, к примеру, для обнаружения ротавирусов в кале новорожденных и представляет собой обратную пассивную гемагглютинацию на твердой фазе.

Принцип метода. U-образные ячейки микропланшета покрывают вирусоспецифическими антителами. Если в исследуемом образце содержатся вирусы, они связываются с антителами. На следующем этапе реакции добавляются эритроциты, которые также покрыты вирусоспецифическими антителами, вследствие чего они свяжутся с уже иммобилизованными вирусами и не смогут осесть на дно ячейки.

Вариантом этой реакции является методика гемадсорбции—иммуносорбции, разработанная для определения специфичных противокраснушных IgM-антител. В данной методике ячейки микропланшета покрываются антителами к IgM человека. Если исследуемая сыворотка содержит специфичные противокраснушные IgM-антитела, они фиксируются на стенках ячеек, в результате чего последующее добавление антигена краснухи и эритроцитов не приведет к оседанию последних.

Многие другие вариации этого метода также возможны.

Реакция гемолиза в геле

Показания. Эта реакция используется для диагностики краснухи. Она позволяет определить специфичность даже невысоких титров, полученных при помощи реакции торможения гемагглютинации.

Принцип метода. Эритроциты и антиген помещаются в чашку с агаром, после чего в углубление в агаре помещается сыворотка пациента. Появление кольца гемолиза свидетельствует о присутствии специфичных противокраснушных антител.

Реакция нейтрализации (РН)

Эта реакция вряд ли имеет какое-либо значение в диагностике гинекологических и акушерских инфекций. Она используется для обнаружения энтеровирусов. Методика является очень дорогостоящей, так как для выявления нейтрализующих антител в сыворотке пациента используется культура клеток (при наличии антител соответствующий вирус не способен вызвать цитопатический эффект).

Иммунофлуоресцентные тесты (ИФТ)

Показания. За последние годы заметно возросло как количество доступных флуоресцентных тестов, так и их качество. Эти тесты позволяют напрямую обнаруживать и идентифицировать возбудителей (или их компоненты), как в микропрепарате, так и в культуре после культивации. Эти реакции также могут использоваться для обнаружения антител в сыворотке пациента. Преимуществом методики является возможность быстрого получения результата (1–3 ч), а недостатком — субъективный характер его оценки.

Существуют тесты для выявления следующих инфекций:

- ▶ сифилис;
- ▶ хламидийная инфекция;
- ▶ цитомегаловирусная инфекция;
- ▶ инфекция, вызванная вирусом Эпштейна—Барр;
- ▶ вирус простого герпеса;
- ▶ гонорея;
- ▶ ВИЧ-инфекция;
- ▶ токсоплазмоз;
- ▶ коклюш.

Принцип методики. Мы различаем реакции *прямой* и *непрямой* иммунофлуоресценции (см. далее). Для выявления антител в сыворотке крови используются обычно непрямые реакции, так как они более чувствительны, чем прямые, и, кроме того, для обнаружения антител против различных патогенов требуется только одна антисыворотка, меченная флуоресцином. С недавнего времени для реакций обоих типов все чаще используются моноклональные антитела, специфичность которых более высока.

Реакция прямой иммунофлуоресценции. Используется для непосредственного обнаружения возбудителей (например, хламидий и вирусов герпеса) в материале, полученном у больного. Для того чтобы антитела могли проникнуть в клетки, материал на предметном стекле фиксируется при помощи ацетона или этилового спирта. Клетки покрываются антисывороткой, меченой флуоресцином, после чего препарат инкубируется. Антитела проникают в клетки и образуют комплексы с патогеном, вследствие чего при последующем смывании они не удаляются. Затем микропрепарат исследуется при помощи флуоресцентного микроскопа.

Реакция непрямой иммунофлуоресценции. Реакция используется для выявления антител, особенно IgM-антител, в сыворотке пациента.

Первый этап процедуры аналогичен таковому для прямой реакции, за исключением того, что антисыворотка (или *первичные антитела*) не метится флуоресцентным красителем. На втором этапе, для визуализации комплексов антиген–антитело, добавляется вторая сыворотка (или *вторичные антитела*). Эта сыворотка имеет животное происхождение и содержит меченные флуоресцином антитела против эритроцитов человека; для обнаружения возбудителя используется флуоресцентный микроскоп.

Преимуществом реакции непрямой иммунофлуоресценции является значительно более высокая чувствительность, чем прямой реакции, которая связана

с тем, что каждая молекула антитела человеческого происхождения может связать несколько молекул меченных античеловеческих антител. Одна и та же меченная античеловеческая антисыворотка может использоваться для обнаружения различных антигенов. Помимо этого при использовании вторичных антител, специфически нацеленных против μ -цепей IgM человека, возможно селективное обнаружение IgM-антител против определенного возбудителя.

Иммуноферментные анализы (ИФА/ELISA)

Показания. С началом применения моноклональных антител иммуноферментные анализы (ИФА), такие как энзимсвязанный иммуносорбционный анализ (ELISA), приобрели большое значение благодаря значительному повышению их специфичности и чувствительности. Эти тесты могут использоваться для обнаружения как антигенов, так и антител.

Большое практическое значение эти тесты имеют при серологическом скрининге сыворотки большого числа пациентов.

Принцип методики. Для обнаружения антигенов используются микропланшеты, предварительно обработанные первичными моноклональными антителами. Планшеты покрываются раствором, содержащим материал, полученный от пациента. При наличии антигенов они надежно свяжутся с иммобилизованными антителами.

После промывания планшета добавляются вторичные моноклональные антитела против антигена; эти антитела спарены с ферментом. Затем добавляется субстрат, который будет перерабатываться иммобилизованным ферментом. Для визуализации ферментативной реакции на следующем этапе добавляется вторая ферментная система с субстратом соответствующего цвета.

Последовательное использование нескольких ферментных систем улуч-

шает результат методики, что повышает ее чувствительность. Благодаря применению цветной реакции результат анализа может быть оценен невооруженным взглядом. При использовании фотометра результат может быть получен в числовом виде.

Иммуноферментный анализ также используется для обнаружения антител.

Непрямой анализ ELISA. Антиген адсорбируется на микропланшет. Если в сыворотке пациента содержатся антитела, они свяжутся с иммобилизованными антигенами. Затем для визуализации антител пациента добавляются античеловеческие антитела, меченные ферментом (щелочная фосфатаза, пероксидаза).

Для обнаружения IgG-, IgA- и IgM-антител к хламидиям в качестве антигена может использоваться следующий материал: элементарные тельца хламидий, адсорбированные на пластиковый гребень (тест ImmunoComb), или клеточные культуры, инфицированные хламидиями (тест IPAzyme).

Конкурентный анализ ELISA. Меченные ферментом специфические антитела конкурируют с антителами пациента за участки связывания на антигенах, фиксированных на микропланшете.

Выявляемые возбудители. Существуют тесты для обнаружения следующих патогенов:

Антигены:

- ▶ хламидий;
- ▶ гонококков.

Антитела:

- ▶ ЦМВ;
- ▶ вируса гепатита А;
- ▶ вируса гепатита В;
- ▶ вируса гепатита С;
- ▶ ВПГ;
- ▶ ВИЧ;
- ▶ ВЭБ;
- ▶ вируса краснухи;
- ▶ вируса кори;
- ▶ токсоплазмы.

Специальные методики обнаружения патогенов

Радиоиммунологический анализ (РИА)

Принцип методики аналогичен иммуноферментному анализу, за исключением того, что антитела или антигены адсорбируются на стенки пробирки. Присутствие антител обнаруживается по уровню связанной радиоактивности.

Это исследование широко использовалось для диагностики гепатита В. Его недостатком является необходимость использования радиоактивного вещества.

Вестерн-блоттинг

Показания. Это очень дорогостоящий, однако крайне специфичный тест. Он используется для обнаружения различных антител против отдельных белков возбудителя; эти антигены систематически продуцируются в ходе инфекции. Тип и количество полосок позволяют получить некоторое представление о продолжительности инфекции. Помимо прочего этот тест также используется для обнаружения ВИЧ-антител.

Принцип методики. посредством осторожной обработки возбудители разделяются на отдельные компоненты, которые затем разделяются между собой в зависимости от молекулярной массы при помощи электрофореза в геле. Каждая из полученных таким образом полосок содержит один белок возбудителя, при этом полоски образуют строго определенную последовательность. Затем полоски инкубируются с сывороткой пациента. При наличии в сыворотке антител к определенному белку в соответствующей полоске происходит реакция антиген-антитело.

Затем соответствующие комплексы визуализируются при помощи ферментного теста.

Наличие положительной реакции со стороны нескольких полосок подтверждает специфичность иммунного ответа.

Обнаружение специфических IgM-антител

Принцип методики. IgM-антитела образуются только в присутствии антигена. После спада активности инфекции IgM-антитела быстро исчезают из крови. Поэтому обнаружение специфических IgM-антител указывает на то, что инфекция близится к разрешению либо недавно возникла.

В связи с тем, что серологические исследования обычно проводятся после появления клинической симптоматики, возрастание титра, которое является лучшим признаком свежей инфекции, часто не регистрируется; однако лишь обнаружение специфических IgM-антител позволяет получить некоторое представление о времени возникновения инфекции.

Доступны три основные методики, которые могут сочетаться друг с другом.

Отделение тяжелых IgM-антител от имеющих меньшую массу IgG-антител проводится при помощи:

- ▶ градиентного центрифугирования (ультрацентрифугирования);
- ▶ колоночной хроматографии.

Затем фракция, содержащая пул IgM-антител, используется отдельно в соответствующих тестах (реакция торможения геммагглютинации, иммунофлуоресценция, ELISA).

- ▶ Иммунологическое обнаружение IgM-антител.

Этот тест основан на использовании специфических антител против μ -цепей человеческого IgM. Примером этого теста является методика иммуносорбционной геммагглютинации, используемая для диагностики краснухи. В других методиках используются микропланшеты, покрытые антигеном; антитела связываются со стенками планшета и затем обнаруживаются при помощи меченой анти- μ -сыворотки или антител. Методика схожа с ELISA.

Однако во всех этих тестах следует принимать во внимание возможность

взаимодействия с ревматоидными факторами. Для исключения подобного взаимодействия ревматоидные факторы, которые могут присутствовать в крови, должны быть предварительно элиминированы путем адсорбции агрегированным IgG.

Специфичность исследования может быть повышена путем комбинации отделения IgM-антител с применением анти- μ -антител.

Недостатки: иммунологическое обнаружение IgM-антител не лишено проблем. Специфичность исследования четко не определена; оно, к сожалению, может давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

Реакции абсорбции

В этом случае классы или комплексы антител сначала отделяются от близкородственных молекул для того, чтобы повысить специфичность их обнаружения.

Определение avidности

Сила связи между антигеном и антителом (avidность) позволяет получить некоторое представление о состоянии продукции IgM-антител. При обнаружении IgM-антител avidность позволяет дифференцировать свежую и персистирующую инфекции. Чем дольше существует инфекция, тем более крепкая связь образуется между антителом и антигеном и тем труднее нарушить эту связь путем обработки мочевиной.

Обнаружение возбудителей при помощи методик молекулярной биологии

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Показания. Методика ПЦР позволяет увеличивать мельчайшие количества генетического материала. Таким обра-

зом, реакция может использоваться для обнаружения патогенов, присутствующих в очень малых количествах. Необходимым условием для проведения исследования является подготовка патогенспецифичных ДНК праймеров.

Принцип методики. Первым этапом цепной реакции является так называемая денатурация, в ходе которой две цепочки ДНК возбудителя отделяются друг от друга под действием тепла (94°C), в результате чего образуются две длинные одиночные цепочки.

На втором этапе, который называется *отжигом*, разделенные цепочки связываются с праймерами. Они представляют собой короткие синтетические олигонуклеотиды, т.е. сегменты одноцепочечной ДНК, состоящие примерно из 20–30 оснований. Они подбираются таким образом, чтобы один праймер был комплементарен окончанию одной цепочки целевой последовательности, а другой праймер был комплементарен окончанию другой цепочки. Праймеры гибридизируются с соответствующими им последовательностями денатурированной ДНК, таким образом определяя целевую последовательность.

Температура отжига зависит от длины праймера и состава оснований (содержание гомоцистеина) и обычно составляет от 40 до 60°C . После того как праймеры связались с одиночными цепочками, образуются два коротких сегмента двухцепочечной ДНК, которые служат стартовой площадкой для фермента *Taq*-полимеразы на третьем этапе реакции, называемом наращиванием.

Начиная с $3'$ -конца каждого праймера термостабильная *Taq*-полимераза при температуре примерно 72°C добавляет структурные блоки, комплементарные образцу, и связывает их между собой. Таким образом, праймеры удлиняются по направлению к целевому фрагменту ДНК, и одиночные цепочки становятся двойными. В конце первого цикла исходная двойная

цепочка дает начало двум новым двойным цепочкам, идентичным исходной. Этот цикл, состоящий из трех отдельных этапов, теперь может быть повторен несколько раз подряд.

При каждом последующем цикле вновь образовавшиеся сегменты ДНК становятся матрицей для образования новых цепочек. Цепная реакция была создана.

Теоретически, около 1 млн копий целевого фрагмента ДНК может быть получено после 20 циклов и около миллиарда копий — после 30 циклов. Такое количество материала вполне может быть обнаружено с использованием традиционных методик, таких как цветная реакция.

В настоящее время ПЦР выполняется полностью автоматически, в термоциклических аппаратах; последние представляют собой устройства, повторно осуществляющие определенную температурную программу (94°C , 40 – 60°C , 72°C). Один цикл обычно длится менее 3 мин. Таким образом, около одного миллиарда копий определенного сегмента ДНК может быть воспроизведено в течение менее чем 2 ч.

Компонентами, необходимыми для ПЦР, являются: два праймера, каждый из которых мечен молекулой биотина, молекулы *N*-урацилгликозилазы (добавляется для предотвращения захвата), *Taq*-полимераза и четыре нуклеотида, А, С, G, U.

В начале каждой новой цепочки ДНК, образованной путем ПЦР, располагается праймер и ДНК, которая, таким образом, также становится помеченной биотином. Под действием высоких температур, требуемых для ПЦР, термочувствительная *N*-урацилгликозилаза утрачивает свою активность и перестает представлять угрозу для новых цепочек.

После денатурации амплифицированных цепочек ДНК часть раствора ПЦР переносится в микропланшеты, на дне которых при помощи белков фиксированы зонды захвата. Зонды захвата представляют собой короткие сегменты одноцепочечной ДНК, кото-

рые действуют как праймеры, используемые в ПЦР. Однако они комплементарны не конечным, а срединным участкам амплифицированной ДНК возбудителя.

В течение небольшого периода времени зонды захватывают комплементарные продукты ПЦР из раствора, вследствие чего образуются двухцепочечные сегменты ДНК. В результате одноцепочечная ДНК, последовательность оснований которой комплементарна зонду захвата, фиксируется на дне микропланшета. Несвязанные цепочки вымываются.

Впоследствии добавляется авидин-ферментный комплекс, который вследствие высокой аффинности авидина к биотину быстро образует очень стабильное соединение с концом ДНК, меченным биотином. При последующем промывании и добавлении определенных реагентов раствор приобретает голубую окраску. Цветная реакция завершается при добавлении кислоты, после чего раствор становится желтым.

Изменение цвета с голубого на желтый указывает на то, что ДНК возбудителя присутствовала в исходном материале.

Интенсивность изменения цвета на желтый может быть оценена при помощи фотометрии. Она позволяет измерить количество продуктов ПЦР, присутствующих в растворе.

Выявляемые возбудители. Методика ПЦР может широко использоваться для обнаружения как патогенов, так и их ДНК. Реакция является высокоспецифичной и очень чувствительной. Однако для ее проведения требуется наличие соответствующих ДНК-праймеров для сегмента ДНК возбудителя. В принципе, этим методом может быть обнаружен любой микроорганизм, тем не менее, очень небольшое количество коммерческих тест-систем доступно в настоящее время. Намного чаще используются самодельные тесты, проводимые самими исследователями.

Среди патогенных микроорганизмов, способных вызывать инфекции

в гинекологии, ПЦР позволяет обнаруживать следующие:

- ▶ *Chlamydia trachomatis*;
- ▶ папилломавирусы;
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*;
- ▶ вирусы гепатита В;
- ▶ вирусы гепатита С;
- ▶ *Treponema pallidum*;
- ▶ *Toxoplasma gondii*;
- ▶ *Borrelia burgdorferi*;
- ▶ ВИЧ;
- ▶ ЦМВ;
- ▶ ВПГ.

ДНК-чипы

ДНК-чипы используются для подтверждения резистентности и мутаций. Первые ДНК-чипы (для диагностики ВИЧ) стали доступны в 1996 г. Фрагменты одноцепочечной ДНК известных генов (генетические зонды) фиксируются одним концом к маленькому куску стекла таким образом, чтобы их локализацию можно было легко определить. Тестируемую ДНК амплифицируют при помощи ПЦР и метят флуоресцентным красителем. В камере с контролируемой температурой тестируемая ДНК гибридизируется с ДНК-чипом. Флуоресцирующие участки успешной гибридизации обнаруживаются при помощи лазера. Методика позволяет определить локализацию последовательности в геноме.

Диагностические генетические чипы

Диагностические процедуры в отношении ДНК, использующие генные чипы (генные комплекты), позволяют идентифицировать генетические характеристики, имеющие значение для отдельных пациентов. Благодаря этому становятся возможными раннее обнаружение заболеваний, групп повышенного риска и улучшенный контроль эффективности лечения. Мы выделяем чипы изменения последовательности, чипы полиморфизма и чипы экспрессии гена.

Диагностика пренатальных инфекций

Обычно во время беременности регистрируется лишь инфекция матери, исходя из чего делается заключение о риске для плода. Однако не все дети инфицируются при наличии инфекции у матери. В некоторых случаях беременность прерывается при отсутствии риска для плода.

Этот момент особенно тревожен при низком риске инфекции для плода, например, при краснухе, перенесенной матерью на 4-м месяце беременности, и при токсоплазмозе. Таким образом, основной целью пренатальной диагностики является не обнаружение инфекции у ребенка, а скорее ее исключение и сохранение беременности. В случае, если инфекция излечима, целью пренатальной диагностики является улучшение результатов лечения.

Выявление возбудителей в амниотической жидкости

На протяжении длительного времени выращивание возбудителей из амниотической жидкости было трудной задачей; одним из нескольких исключений являются цитомегаловирусы. После внедрения метода ПЦР возможности обнаружения антигенов значительно расширились. В настоящее время эта методика может использоваться в случае токсоплазмоза (с некоторыми ограничениями), краснухи и цитомегаловирусной инфекции.

Выявление возбудителей в пуповинной крови

Достижения ультразвуковых и пункционных методик сделали это исследование более безопасным.

При проколе пуповины ребенка у него может быть получена кровь для обнаружения антител. Присутствие в пуповинной крови специфических антител класса IgM считается подтверждением наличия инфекции у ребенка.

Самым ранним сроком беременности, при котором может быть получена кровь плода, является 20 нед., так как лишь на этом сроке в крови могут содержаться значительные количества IgM-антител. Срок 22 нед. является более предпочтительным. Пуповина прокалывается под контролем ультразвука, в области вхождения ее в плаценту, в результате чего может быть получено 1,5–2 мл крови.

Комбинация обеих методик

Частота обнаружения инфекции зависит от того, присутствуют ли IgM-антитела в крови плода; помимо прочих факторов это зависит от количества продуцируемых антител. Поэтому комбинация таких методик, как поиск антигена в амниотической жидкости при помощи ПЦР и поиск IgM в крови плода, является наилучшим подходом.

4 Противоиnфекционные препараты

(антибактериальные, вирусостатические, противогрибковые, противопаразитарные, антисептические средства, иммуноглобулины)

Антибактериальные средства

Определения

Строго говоря, **антибиотики** являются противомикробными веществами, продуцируемыми грибами или бактериями. Однако этим термином часто называют полусинтетические производные этих веществ либо синтетические **химиотерапевтические препараты**, обладающие антимикробным эффектом (табл. 4.1).

В связи с постоянным увеличением количества синтезируемых химическим путем соединений все более предпочтительным становится термин

«**противоиnфекционные вещества**». Этот термин не следует путать с термином «дезинфицирующие вещества» (антисептики) (табл. 4.8).

В идеале, противоиnфекционные вещества должны действовать только на возбудителя инфекции. Их активность обусловлена в первую очередь специфическим угнетением ферментных систем бактерий. Химическая модификация молекул антибиотиков позволяет постоянно синтезировать новые их производные, обладающие все более высокой эффективностью и лучшей переносимостью.

Однако в связи с тем, что микроорганизмы вырабатывают устойчивость

Таблица 4.1 Антибактериальные вещества и место приложения их действия

Группа веществ	Место приложения ингибирующего действия на бактерии	Вещества (наиболее распространенные торговые названия)
Пенициллины	Синтез клеточной стенки	Пенициллин G, бензатин-пенициллин V, амоксициллин, пиперациллин
Пенициллины + ингибиторы β-лактамазы	Синтез клеточной стенки	Амоксициллин + клавуланат (Аугментин), ампициллин + сульбактам (Уназин), пиперациллин + тазобактам (Зосин)
Цефалоспорины (в/в или пероральные)	Синтез клеточной стенки	Цефуросим (Зинацеф), цефотиам (Спизеф), цефтриаксон (Роцефин), цефтазидим (Фортум)
Карбапенемы	Синтез клеточной стенки	Имипенем + циластатин (Примаксим), меропенем (Меррем)
Тетрациклины	Синтез белков	Доксициклин (Вибрацин)
Аминогликозиды	Синтез белков	Гентамицин (Гарамидин), амикацин (Амикин), тобрамицин (Тобрекс)
Макролиды	Синтез белков	Эритромицин (Эритроцин, Статицин), рокситромицин (Ксоксин), азитромицин (Зитромакс)
Линкозамиды	Синтез белков	Клиндамицин (Клеоцин)
Гликопептиды	Синтез клеточной стенки	Ванкомицин (Ванкоцин)
Фторхинолоны	Активность ДНК-гиразы	Ципрофлоксацин (Ципро, Цилоксан), моксифлоксацин (Авелокс), офлоксацин (Флоксин, Окуфлокс), левофлоксацин (Левакин)
5-нитроимидазолы	Синтез нуклеиновых кислот	Метронидазол (Флагил)
Сульфаниламиды	Синтез фолиевой кислоты	Триметоприм + сульфаметоксазол (Ко-тримоксазол, Бактрим)

(посредством мутации, селекции, обмена геномом), поиск новых соединений и производных продолжается.

К сожалению, все известные противоинфекционные препараты действуют и на организм пациента, хотя это действие обычно выражено минимально. Сульфаниламиды или β -лактамы антибиотики могут вызывать аллергические реакции, аминогликозиды — оказывать нефротоксическое и ототоксическое действие, а эритромицин, в зависимости от дозы, способен вызывать различную желудочно-кишечную симптоматику.

Помимо ряда нежелательных реакций со стороны макроорганизма противоинфекционные препараты могут вызывать ряд изменений бактериальной популяции, характер которых будет зависеть от свойств как антибактериального средства, так и возбудителя, против которого использовался препарат. Эти изменения в первую очередь касаются локальной микрофлоры и способствуют селекции резистентных микроорганизмов.

Поэтому противоинфекционная терапия всегда должна быть хорошо обоснована и требует постановки четкого диагноза.

В начале терапии важнейшее значение имеет клиническое состояние пациента; тяжесть заболевания и его потенциальный возбудитель являются теми факторами, которые влияют на выбор препарата. Забор материала для микробиологического исследования должен производиться до введения первой дозы противоинфекционного средства. Микроорганизмы, обнаруженные через 1–3 дня после начала лечения, следует учитывать при решении вопроса о последующей терапии.

Определение эффективности антибиотиков в лабораторных условиях (in vitro) _____

Лабораторная эффективность антибиотиков устанавливается путем определения их минимальной ингибирующей концентрации (МИК) с использо-

ванием серии разведений. Согласно определению МИК, это концентрация вещества, приводящая к полному прекращению роста в течение 24 ч; она зависит от плотности посева, характера культуральной среды и длительности инкубации.

Однако в обычной клинической практике используется методика диффузии диска, которая является менее дорогостоящей. На чашку с агаром высеивается выделенный у пациента возбудитель, затем на полученную культуру помещаются фильтрующие диски, пропитанные раствором различных антибиотиков. Эффективность антибиотиков определяется по размеру области ингибирования вокруг диска. Данный тест характеризуется невысокой точностью, которая зависит от таких параметров, как плотность посева бактерий, используемая культуральная среда, толщина слоя агара, стабильность антибиотика и его способность диффундировать в агар.

Несмотря на то, что определение резистентности микроорганизмов в лабораторных условиях дает примерное представление об активности противоинфекционных препаратов, в условиях макроорганизма (in vivo) этот процесс становится значительно более сложным, а результаты тестирования не всегда совпадают с данными, полученными в лабораторных условиях.

Резистентность _____

Мы выделяем различные типы резистентности. В случае естественной, или врожденной, резистентности бактерии определенных видов совершенно не восприимчивы к некоторым антибактериальным препаратам; например, пенициллин абсолютно неэффективен против *Pseudomonas aeruginosa*. Помимо этого существует еще приобретенная резистентность, которая подразделяется на мутационную и вторичную. Последняя обусловлена селекцией резистентных штаммов на фоне антибактериальной терапии. Бактерии могут приобретать резистентность по-

средством хромосомных мутаций или путем поглощения плазмид других бактерий. В последнем случае речь идет о переносе резистентности.

Мутации, способствующие возникновению резистентности к антибиотикам, могут возникать спонтанно, хотя присутствие антибиотиков значительно ускоряет этот процесс. В стационарах резистентность, приобретенная путем поглощения плазмид, имеет большее значение, чем мутационная резистентность. Перенос резистентности особенно часто возникает у грамотрицательных палочек. Например, множественная резистентность бактерий рода *Salmonella* может передаваться изначально восприимчивым штаммам *Escherichia coli*, что может происходить в желудочно-кишечном тракте, на поверхности слизистых оболочек или кожи. Однако возможна и противоположная ситуация, когда происходит утрата приобретенной резистентности.

β-лактамы антибиотики

Все антибиотики этой группы имеют в своей структуре β-лактамоное кольцо. Мы выделяем четыре подгруппы этих антибиотиков: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

Механизмы возникновения резистентности к β-лактамам антибиотикам

Двумя важнейшими механизмами развития резистентности являются продукция β-лактамаз, которые гидролизуют β-лактамоное кольцо, и продукция альтернативных ферментов, которые, обладая ограниченным сродством к пенициллинам, принимают на себя функцию карбоксипептидаз.

Среди β-лактамаз грамположительных бактерий особое место занимает пенициллиназа стафилококков. β-лактамазы грамотрицательных бактерий подразделяются на классы от А

до D, при этом наибольшее клиническое значение имеют β-лактамазы класса А, выработка которых является результатом хромосомной мутации, и β-лактамазы класса С, кодируемые плазмидами.

Грамположительные бактерии также могут продуцировать пенициллин-связывающий белок.

Пенициллины

Свойства и спектр активности

Пенициллины представляют собой группу хорошо переносимых препаратов, которые без ограничения можно назначать во время беременности. Они оказывают бактерицидный эффект на бактерии, который обусловлен угнетением синтеза клеточной стенки. Изначально узкий антибактериальный спектр пенициллинов был расширен посредством изменения структуры боковых цепей. Однако наличие в структуре пенициллинов 5-аминопенициллиновой кислоты, составляющей их основу, делает пенициллины восприимчивыми к действию β-лактамаз. Комбинация пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз позволяет расширить антибактериальный спектр препаратов в отношении некоторых патогенов. Период полувыведения пенициллинов очень мал (за редким исключением) и составляет примерно 1 ч. По этой причине их следует вводить/принимать не реже трех раз в сутки.

Наиболее важными пенициллинами являются:

▶ **Пенициллин G.** Используется только парентеральное введение препарата (в/в или в/м). Пролонгированные формы препарата характеризуются продолжительной активностью. Высокоэффективен в отношении стрептококков группы А, гонококков, трепонем, восприимчивых стафилококков (лишь 20–60% из них), клостридий и других анаэробов (но не всех из них).

- ▶ **Феноксиметилпенициллин (пенициллин V).** Этот пенициллин является кислотоустойчивым, что делает возможным его пероральный прием. Действует аналогично пенициллину G, однако с меньшей эффективностью.
- ▶ **Пенициллиназа-устойчивые пенициллины.** Показанием к их применению является лишь инфекция, вызванная пенициллиназапродуцирующими стафилококками, так как активность этих препаратов в отношении восприимчивых штаммов составляет лишь одну десятую от активности пенициллина G.

Также важными являются три соединения: диклосациллин, флюклоксациллин и оксациллин.

Аминопенициллины (ампициллин, бак-ампициллин, амоксициллин). Спектр антибактериального действия этих антибиотиков соответствует спектру пенициллина G; помимо этого они обладают повышенной активностью против стрептококков, особенно энтерококков, и листерий. Гонококки и многие бактерии семейства *Enterobacteriaceae* также чувствительны к аминопенициллинам.

Ампициллин был первым антибиотиком группы пенициллина, который обладал широким спектром действия. Он является предпочтительным для применения при беременности, что связано с широким спектром антибактериальной активности, хорошим распределением в тканях и длительным опытом применения.

Амоксициллин обладает лучшей всасываемостью, чем ампициллин. Он также эффективен против хламидий и боррелий.

Основным недостатком этой группы антибиотиков является отсутствие устойчивости к действию β-лактамазы, вследствие чего многие стафилококки, кишечные бактерии или другие условно-патогенные микроорганизмы не восприимчивы к их действию. В данной ситуации важную информацию дает антибиотикограмма.

Другим недостатком является высокая частота возникновения экзантем, составляющая от 5 до 20%. При этом экзантема очень редко является проявлением аллергической реакции, чаще всего возникая при одновременном наличии мононуклеоза.

Комбинация аминопенициллинов с ингибиторами β-лактамазы. β-лактамазы являются ферментами, нарушающими целостность β-лактамного кольца β-лактамных антибиотиков (пенициллины и цефалоспорины), что приводит к деактивации последних.

Чаще всего β-лактамазы локализованы в периплазматическом пространстве ряда грамотрицательных бактерий, где они являются частью бактериальной защитной системы.

Гены, кодирующие β-лактамазы, могут располагаться на хромосоме или эписоме, т.е. они естественным путем возникают у одних бактерий и могут передаваться другим.

Ингибиторы β-лактамаз были созданы для повышения активности β-лактамных антибиотиков. Они обычно представляют собой рудиментарные β-лактамные кольца, которые необратимо связываются с β-лактамазами бактерий, инактивируя их.

Таким образом, добавление ингибиторов β-лактамаз позволяет значительно расширить спектр антибактериального действия пенициллинов и цефалоспоринов.

Наиболее частыми продуцентами β-лактамаз являются условно-патогенные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus aureus*, многие кишечные бактерии и некоторые анаэробы из группы *Bacteroides*.

В настоящее время доступны три разновидности ингибиторов β-лактамаз:

- ▶ клавулоновая кислота;
- ▶ сульбактам;
- ▶ тазобактам.

Они могут назначаться либо в качестве дополнения к антибиотику, либо в виде фиксированной комбинации с определенным антибиотиком, например:

- ▶ амоксициллин + клавуланат;
- ▶ ампициллин + сульбактам;
- ▶ пиперациллин + тазобактам.

Уреидопенициллины. Имеются лишь формы для парентерального введения. Спектр активности этих антибиотиков немногим шире спектра ампициллина, поэтому некоторые условно-патогенные микроорганизмы, в частности разновидности *Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Serratia*, должны быть более чувствительны к действию уреидопенициллинов, что, тем не менее, не было однозначно подтверждено клинически. Кроме того, эти антибиотики не устойчивы к действию β-лактамаз.

Примеры: азлоциллин, мезлоциллин и пиперациллин.

Цефалоспорины

Эти антибиотики являются одними из наиболее часто назначаемых, что обусловлено их широким антибактериальным спектром действия и хорошей переносимостью.

К бактериям, устойчивым к действию цефалоспоринов, относятся энтерококки, листерии, хламидии и метициллин-устойчивые штаммы золотистого стафилококка (MRSA).

Изначально цефалоспорины были доступны лишь в формах для парентерального введения. В настоящее время имеется несколько эффективных препаратов для приема внутрь.

Цефалоспорины подразделяются на четыре группы – I–IV поколений (табл. 4.2), при этом спектр их антибактериальной активности все больше смещается от грамположительных до грамотрицательных и условно-патогенных микроорганизмов.

Свойства и спектр антибактериального действия

Как и пенициллины, цефалоспорины относятся к β-лактамам антибиотикам и угнетают синтез клеточной стенки бактерий (синтез пептидогликанов).

Таблица 4.2 Цефалоспорины

Группа	Генерическое название	Наиболее распространенное торговое название
Первое поколение	Цефазолин	Анцеф
Второе поколение	Цефамандол	Мандол
	Цефокситин	Мефоксин
	Цефуроксим	Зинацеф
	Цефотиам	Спицеф
Третье поколение	Цефотаксим	Клафоран
	Цефтриаксон	Роцефин
	Цефадизим	Оптицеф
Четвертое поколение	Цефтазидим	Фортаз
	Цефепим	Максимил
	Цефпиром	Цефром

Однако по механизму действия они отличны от пенициллинов. Цефалоспорины отличаются степенью сродства к бактериальным связывающим протеинам, могут проникать сквозь клеточную мембрану бактерий и устойчивы к действию β-лактамаз.

Модификация боковых цепей позволила значительно расширить спектр активности цефалоспоринов, особенно в отношении грамотрицательных бактерий, что, однако, привело к некоторому снижению активности против грамположительных бактерий и стафилококков.

Благодаря своей высокой эффективности и хорошей переносимости цефалоспорины имеют большое значение в гинекологии. Они могут назначаться во время беременности.

Недостатком применения этих препаратов в гинекологической практике является их неэффективность при лечении хламидиоза и листериоза. Энтерококки, которые часто колонизируют область гениталий, также устойчивы к действию цефалоспоринов, вследствие чего они чаще обнаруживаются на фоне терапии этими препаратами, что, однако, имеет небольшое клиническое значение.

Первое поколение: группа цефалотина

Эти антибиотики высокоэффективны против грамположительных микроорганизмов, таких как стрептококки, стафилококки и гонококки; их эффек-

тивность в отношении грамотрицательных бактерий варьирует.

Второе поколение: группа цефуроксима

Эти препараты по большей части устойчивы против β -лактамаз. Они высокоэффективны против грамположительных бактерий (например, стафилококков), кроме того, обладают повышенной активностью в отношении многих грамотрицательных палочек. Они эффективны против гонококков, в частности против тех из них, которые продуцируют β -лактамазы. *Klebsiella pneumoniae* также высокочувствительна к действию этих препаратов. В противоположность этому, псевдомонады, энтерококки, микоплазмы и хламидии резистентны к цефалоспорином второго поколения.

В настоящее время чаще всего используются такие препараты этой группы, как цефуроксим и цефотиам.

Цефомандол, цефоперазон, цефотетан и моксалактам теперь практически не используются из-за неблагоприятного влияния на свертываемость крови и других проблем, связанных с их назначением. Цефокситин высокоэффективен против отдельных штаммов *Bacteroides fragilis*, однако менее эффективен против *E. coli* и *Klebsiella*. Препарат уже длительное время используется в гинекологии.

Третье поколение: группа цефотаксима

Спектр антибактериального действия препаратов этой группы еще шире, особенно в отношении грамотрицательных бактерий. Некоторые препараты достаточно эффективны против условно-патогенных псевдомонад. Период полувыведения этих препаратов варьирует от 1 ч для цефотаксима до 8 ч для цефтриаксона и зависит, помимо всего прочего, от способности связываться с белками.

Благодаря фармакокинетическим свойствам цефтриаксона он является предпочтительным антибиотиком при лечении менингита.

Четвертое поколение

Препараты этой группы имеют самый широкий спектр активности. Цефтазидим и цефепим также эффективны против псевдомонад. Препараты менее эффективны против грамположительных и анаэробных бактерий.

Пероральные формы цефалоспоринов

Основным показанием для их приема являются инфекции кожи и мягких тканей, когда предполагаемыми возбудителями являются стрептококки и стафилококки. Эти препараты относятся к самым часто назначаемым пероральным антибиотикам (табл. 4.3).

К примеру, цефуроксим аксетил высокоэффективен против стрептококков групп А и В, гонококков, *Staphylococcus aureus* и многих других грамотрицательных бактерий. Приема двух доз этого препарата достаточно для излечения гонококковой инфекции; для лечения других инфекций препарат принимается 2 раза в день в течение 5 или более дней.

Карбапенемы

Среди всех β -лактаменных антибиотиков карбапенемы обладают самым широким спектром антибактериальной активности, действуя даже против условно-патогенных и анаэробных бактерий. К их действию устойчивы лишь микобактерии, *Enterococcus faecium* и штаммы

Таблица 4.3 Пероральные формы цефалоспоринов

Генерическое название	Наиболее распространенное торговое название
Цефалексин	Кефлекс
Цефаклор	Цеклор
Цефадроксил	Дурицеф
Цефуроксим аксетил	Цефтин
Цефиксим	Супрэкс
Цефподоксим проксетил	Вантин
Цефтибутен	Цедэкс

MRSA. Карбапенемы хорошо подходят для монотерапии тяжелой инфекции неясного генеза. Препараты обладают хорошей переносимостью, однако следует помнить, что длительный прием карбапенемов способствует селекции мультирезистентных бактерий и грибов.

К карбапенемам относятся:

- ▶ имипенем + циластатин, фиксированная комбинация антибиотика и ингибитора;
- ▶ меропенем;
- ▶ эртапенем.

Монобактамы _____

Используются в комбинации с другими препаратами или при аллергии на пенициллин. Особенно эффективны против бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Citrobacter* и *Enterobacter*).

Другие антибактериальные препараты

Тетрациклины _____

Бактериостатический эффект этих препаратов основан на подавлении синтеза белков, их активность зависит от характера среды и ее pH. Препараты обладают длительным периодом полувыведения (примерно 12 ч), вследствие чего назначаются однократно; более того, они эффективны при пероральном введении. Путем пассивной диффузии препараты проникают через плазматическую мембрану; обратная диффузия невозможна. Возникающая в результате высокая внутриклеточная концентрация препарата является преимуществом в случае внутриклеточной инфекции, например, хламидийной.

В связи с тем, что тетрациклины внедряются в ткань зубов и ногтей, их не следует назначать в период беременности и кормления грудью. Они также взаимодействуют с оральными контрацептивами, эффективность которых снижается вследствие бактери-

ального гидролиза конъюгированных эстрогенов в кишечнике. Противосудорожные препараты также снижают активность тетрациклинов.

Тетрациклины обладают относительно широким спектром антибактериальной активности, однако вследствие их широкого использования участились случаи резистентности к препаратам этой группы, особенно грамотрицательных бактерий. Поэтому тетрациклины не подходят для монотерапии тяжелых инфекций. Однако эти препараты эффективны против многих микроорганизмов, имеющих большое клиническое значение в гинекологии, в частности, против гонококков (хотя и не всех из них), бледной трепонемы, листерий, микоплазм и хламидий.

К препаратам этой группы относятся:

- ▶ тетрациклин;
- ▶ окситетрациклин;
- ▶ доксициклин;
- ▶ миноциклин.

Доксициклин является предпочтительным препаратом, так как он может быть назначен перорально, хорошо всасывается независимо от приема пищи и хорошо переносится благодаря низкому метаболизму.

Аминогликозиды _____

Эти препараты также ингибируют синтез белков и оказывают бактерицидное действие, особенно против широкого спектра грамотрицательных бактерий.

Бактерицидный эффект обусловлен продукцией нефункциональных белков, которые встраиваются в стенку бактерий и изменяют ее проницаемость. С недавних пор аминогликозиды стали использоваться реже, что связано с ограничением сферы их применения и появлением новых, менее токсичных соединений, обладающих сравнимым спектром антибактериального действия.

Аминогликозиды высокоэффективны против стафилококков, *Klebsiell-*

la pneumoniae, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и других кишечных бактерий. Они менее эффективны против стрептококков и анаэробов. В комбинации с другими антибиотиками аминогликозиды играют важнейшую роль при лечении тяжелых инфекций. Их следует назначать парентерально. В связи с нефротоксичностью препаратов этой группы у пациентов с почечной недостаточностью подбор дозы должен производиться индивидуально.

Принимая во внимание возможность нефро- и ототоксического воздействия аминогликозидов, их назначения следует избегать во время беременности.

В настоящее время рекомендуется однократный прием препарата, тогда как ранее рекомендовалось вводить суточную дозу за 3 раза, в условиях мониторинга терапевтического эффекта препарата. Однократная доза снижает риск нефроототоксичности, а послеантибиотический эффект (ПАЭ) более высоких начальных доз препарата повышает его эффективность.

Наиболее важными представителями группы аминогликозидов являются (только для парентерального введения):

- ▶ гентамицин;
- ▶ тобрамицин;
- ▶ нетилмицин;
- ▶ амикацин.

К этой группе также относят:

- ▶ неомицин, местный антибиотик, используемый для терапии кожных инфекций или для подавления кишечной флоры в случае печеночной комы;
- ▶ спектиномицин, аминоциклитоловый антибиотик, имеющий широкий спектр действия, но относительно малую активность; используется только для монотерапии гонореи (внутримышечные инъекции).

Макролиды

Антибиотики из группы макролидов (табл. 4.4) подавляют синтез белков.

Эритромицин известен в течение уже очень длительного времени. Пре-

Таблица 4.4 Макролиды

Генерическое название	Наиболее распространенное торговое название
Эритромицин	Эритроцин
Джозамицин	Вильпрафен
Спирамицин	Ровамицин
Рокситромицин	Ксоксин
Кларитромицин	Биаксин
Азитромицин	Зитромакс

парат оказывает бактериостатический эффект при применении его в терапевтических дозах и бактерицидный эффект — в высоких дозах. Он высокоэффективен против стрептококков, гонококков, листерий, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* (но не *Mycoplasma hominis*) и *Ureaplasma urealyticum*.

Эритромицин эффективен, хотя и в различной степени, против стафилококков. Во время беременности, когда другие антибиотики противопоказаны, он является препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему патогенами (например, хламидийной инфекции). В связи с возникновением побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта у 10–20% пациентов, более предпочтительными являются макролиды последнего поколения.

К макролидам относят также *джозамицин* и такие современные препараты, как *рокситромицин* и *кларитромицин*. Благодаря повышенной эффективности двух последних препаратов они могут назначаться в меньших дозах, что способствует лучшей их переносимости. *Азитромицин* является макролидом с очень длительным периодом полувыведения, он назначается 1 раз в неделю либо однократно.

В настоящее время основными показаниями для назначения макролидов являются инфекции, вызванные хламидиями, микоплазмами и легионеллами (возбудителями атипичной пневмонии).

Спирамицин, еще один макролид, в современной практике используется редко. Однако он до сих пор является

препаратом выбора для лечения токсоплазмоза (см. раздел о противопаразитарных препаратах, с. 78) в I триместре беременности, так как практически не проникает через плаценту.

Линкозамиды

Представителями антибиотиков этой группы являются *линкомицин* и имеющий большое значение в гинекологии *клиндамицин* (производное линкомицина). Оба препарата подавляют синтез белков. Они эффективны против стафилококков и анаэробов. Гонококки, а также все аэробные грамотрицательные палочки (*Enterobacteriaceae*) и микоплазмы устойчивы к действию этих препаратов.

Линкозамиды могут назначаться как внутрь, так и парентерально. У 5–20% пациентов прием этих препаратов может приводить к изменению микрофлоры кишечника, что будет проявляться изменением консистенции стула (жидкий) и/или псевдомембранозным колитом, что следует иметь в виду при использовании этих антибиотиков.

Клиндамицин также применяется в виде местной формы (влагалищного геля) для лечения различных форм дисбиоза влагалища, включая бактериальный вагиноз. Влагалищные формы являются предпочтительными для терапии гнойного кольпита.

Гликопептиды и липопептиды

Эти антибиотики являются растворимыми, комплексными соединениями, имеющими высокую молекулярную массу и обладающими прекрасной эффективностью в отношении грамположительных бактерий, которые, однако, лишены активности против грамотрицательных бактерий. Два представителя этой группы в настоящее время одобрены для применения: *ванкомицин* и *тейкопланин*. При парентеральном назначении препараты оказывают системное действие. Показания к пе-

роральному приему ванкомицина возникают лишь в случае необходимости проведения вторичной терапии тяжелого, антибиотик-ассоциированного колита. Препарат выделяется через почки.

Ванкомицин является гликопептидом с высокой молекулярной массой, бактерицидный эффект которого особенно выражен в отношении синтеза клеточных мембран бактерий. Препарат отличается особой эффективностью против стафилококков, стрептококков и *Clostridium difficile*. Ванкомицин имеет большое клиническое значение в качестве препарата резерва для лечения стафилококковых инфекций, а также препаратом выбора для лечения псевдомембранозного энтероколита и инфекций, вызванных метициллин-устойчивыми штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Оксазолидиноны

Препараты этой группы представляют собой совершенно новый класс полностью синтетических антимикробных препаратов.

Линезолид характеризуется высокой эффективностью против стафилококков, включая MRSA-штаммы, а также против бензилпенициллин-резистентных пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*), энтерококков (*Enterococcus faecalis* и *E. faecium*) и других грамположительных бактерий. Период полувыведения этих антибиотиков составляет от 5 до 7 ч.

Фторхинолоны

Свойства. Фторхинолоны представляют собой синтетические антимикробные соединения, являющиеся производными налидиксовой кислоты и обладающие особенно широким спектром действия. По химической структуре это фторированные 4-хинолоны, которые нарушают синтез ДНК путем угнетения ДНК-топоизомеразы (ДНК-гиразы).

Постоянное совершенствование фторхинолонов со времени внедрения в клиническую практику в 1962 г. сделало их наиболее активным и разнообразным классом противоинфекционных препаратов. В связи с хорошим всасыванием этих препаратов при пероральном пути введения стала возможной пероральная терапия инфекций, вызываемых мультирезистентными условно-патогенными микроорганизмами. Благодаря тому, что основным путем выведения фторхинолонов являются почки, большинство этих препаратов хорошо подходят для терапии инфекций мочевыводящих путей. Об этом пути выведения следует помнить в случае почечной недостаточности; еще одним путем экскреции фторхинолонов является печень. Эти соединения обладают значительно более длительным периодом полувыведения, чем пенициллины, в связи с чем современные фторхинолоны можно принимать один раз в день.

Фторхинолоны высокоактивны против бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Поэтому они хорошо подходят для лечения кишечных инфекций, включая диарею, возникающую у лиц, путешествующих в тропических странах. Однако при инфекциях, вызываемых грамположительными бактериями (стрептококки и стафилококки), они не являются препаратами первого ряда. В то же время более современные представители этой группы (моксифлоксацин и гатифлоксацин) эффективнее остальных препаратов в отношении хламидийных и даже анаэробных инфекций. Фторхинолоны не действуют на лактобациллы, что является их преимуществом.

Показания. Фторхинолоны показаны в случае осложненных инфекций мочевых путей, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, при инфекциях мягких тканей, вызываемых условно-патогенными и некоторыми патогенными микроорганизмами с различной чувствительностью, а также при хламидийной инфекции. Они эффективны, хотя и с некоторыми ограничениями, в отношении

условно-патогенных микроорганизмов, обладающих высокой природной резистентностью (например, псевдомонад). Однако даже в этом случае фторхинолоны способствуют развитию резистентности, правда, она появляется не так быстро, как при использовании других препаратов.

В связи с повсеместным использованием фторхинолонов развитие лекарственной устойчивости ускорилось почти у всех видов бактерий, против которых эти антибиотики применялись.

Противопоказания. Фторхинолоны не следует назначать беременным женщинам и кормящим матерям. Исследования показали, что назначение фторхинолонов растущим животным, в частности собакам породы бигль, в дозах, многократно превышающих терапевтические, приводит к повреждению хрящевой ткани.

Фторхинолоны подразделяются на четыре группы (от первого до четвертого поколения) (табл. 4.5).

Нитроимидазолы

Эти химиотерапевтические препараты являются предпочтительными для лечения инфекций, вызванных анаэробными бактериями и простейшими.

В группе нитроимидазолов выделяют четыре различных препарата, хотя в настоящее время используются лишь два из них (метронидазол и тинидазол):

- ▶ метронидазол;
- ▶ орнидазол;
- ▶ тинидазол;
- ▶ ниморазол.

У простейших и облигатных анаэробных бактерий нитроимидазолы переходят в активную форму путем восстановления азотной группы. Восстановленный метаболит ингибирует синтез нуклеиновой кислоты, связываясь с ДНК.

Нитроимидазолы могут применяться перорально, внутривенно, рек-

Таблица 4.5 Фторхинолоны

Группа	Препарат и активность	Наиболее распространенное торговое название
Первое поколение	Норфлоксацин Пефлоксацин	Нороксин Пефлацин
Второе поколение	Ципрофлоксацин, в/в и перорально: инфекции мочевых путей и мягких тканей; один из наиболее часто используемых фторхинолонов по всему миру Офлоксацин, в/в и перорально: инфекции мочевых путей и мягких тканей Энофлоксацин Флерофлоксацин	Цилоксан Флоксин
Третье поколение	Левифлоксацин, в/в и перорально Спарфлоксацин	Левакин Загам
Четвертое поколение	Моксифлоксацин: хорошо всасывается при пероральном приеме; период полувыведения – 11–12 ч; высокоэффективен в отношении <i>Streptococcus pneumoniae</i> , включая многие его резистентные штаммы, <i>Haemophilus influenzae</i> , легионелл, хламидий, микобактерий, <i>Staphylococcus aureus</i> , бактерий семейства <i>Enterobacteriaceae</i> и анаэробов Клинафлоксацин Гемифлоксацин Гатифлоксацин	Авелокс Текин

тально и интравагинально, однако не для каждого из этих путей введения имеются соответствующие лекарственные формы. Благодаря высокой степени проникновения этих препаратов в ткани они могут накапливаться в них в высоких концентрациях.

Нитроимидазолы являются препаратами выбора для лечения трихомониаза, бактериального вагиноза, кроме того, в комплексе с другими препаратами они используются для лечения тяжелых инфекций, протекающих с участием анаэробных микроорганизмов. Благодаря длительному периоду полувыведения (от 8 до 12 ч; исключение составляет ниморазол, для которого период полувыведения составляет 3 ч) препараты назначаются один или, чаще всего, два раза в день.

Риск. Препараты этой группы представляют особую проблему. Теоретически, некоторый риск канцерогенеза, обусловленный образованием восстановленных метаболитов, не может быть исключен. Тем не менее, именно эти метаболиты обеспечивают эффективность препаратов данной группы. Разнообразные исследования, проведенные у экспериментальных животных, не дали однозначного ответа о степени этого риска. Ни в одном из случаев продолжительность жизни животного не уменьшалась, а при длительном введении препаратов в очень высоких дозах, наоборот, увеличивалась.

С другой стороны, несколько исследований показали повышение частоты возникновения некоторых опухолей, а эксперименты на бактериях выявили дозозависимый мутагенный эффект препаратов этой группы. По этой причине рекомендуется использовать короткие курсы терапии препаратами нитроимидазола и ограничивать их прием во время беременности.

Показания. Трихомониаз, анаэробные инфекции, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile* или индуцированный антибиотиками, а также болезнь Крона.

Сульфаниламиды

Свойства. Сульфаниламиды являются синтетическими химиотерапевтическими препаратами, которые представляют собой производные сульфаниламида. Препараты оказывают бактериостатический эффект на пролиферирующие патогенные микроорганизмы, угнетая синтез фолиевой кислоты. Они высокоэффективны в отношении стрептококков (но не энтерококков) и хламидий, тогда как их эффективность в отношении *Enterobacteriaceae*, стафилококков и гонококков выражена умеренно и может варьировать.

В настоящее время сульфаниламиды используются редко, что связано

с увеличением частоты резистентности и лекарственной аллергии, а также с появлением более эффективных и менее токсичных антибиотиков.

Возможные области применения. Сульфадиазин может использоваться для лечения токсоплазмоза в комбинации с пириметамином, широкое распространение получил комбинированный антибиотик *ко-тримоксазол*.

Последний препарат представляет собой фиксированную комбинацию *триметоприма* с сульфаниламидом *сульфаметоксазолом*. Препарат обладает широким спектром активности и используется преимущественно для лечения инфекций мочевых путей.

По возможности этот препарат не должен назначаться во время беременности, особенно в течение 4 последних недель беременности и в период грудного вскармливания, что связано с риском гипербилирубинемии у плода. Препарат может назначаться перорально и парентерально.

Риск, связанный с *триметопримом*. Во время беременности препарат не должен назначаться при отсутствии абсолютных показаний для его применения. Имеются сообщения о том, что, являясь ингибитором дигидрофолатредуктазы, этот препарат, так же как сульфасалазин и диуретик триамтерен, может повышать риск повреждений сердечно-сосудистой системы и расщелин верхней губы или неба плода.

Амоксициллин и цефалоспорины не сопряжены с подобным риском.

Триметоприм должен назначаться лишь после тщательной оценки предполагаемого риска и только в комбинации с препаратами поливитаминов.

Хлорамфеникол

Изначально полученный из *Streptomyces venezuelae*, а в настоящее время производимый синтетическим путем, этот препарат обладает высокой эффективностью и широким спектром активности. Однако в настоящее вре-

мя он используется редко из-за токсичности в отношении костного мозга. Еще одним побочным эффектом является синдром «серого ребенка», который наблюдается у новорожденных и является потенциально фатальным. Вследствие этого хлорамфеникол противопоказан в последнем триместре беременности и при кормлении грудью.

Рифампицины

Эти полусинтетические препараты являются производными вещества, производимого *Streptomyces mediterranei*. Они действуют путем угнетения РНК-полимеразы. Препараты этой группы показаны в первую очередь для лечения туберкулеза. С недавнего времени они в комбинации с другими препаратами используются для лечения инфекций, вызываемых грамположительными или внутриклеточными бактериями. Терапия рифампицинами сопровождается рядом проблем, связанных с быстрым формированием резистентности бактерий и тяжелым поражением печени (индукция печеночных ферментов, которая ускоряет элиминацию других веществ и приводит к токсическому повреждению печени).

Фосфомицин

Мелкие молекулы этого вещества продуцируются бактериями рода *Streptomyces*. Препарат действует путем угнетения синтеза клеточной стенки и обладает широким спектром активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Препарат эффективен при пероральном и парентеральном введении, экскретируется почками. Его прием нередко сопровождается побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, также нередко наблюдаются аллергические реакции. Фосфомицин наиболее успешно используется для лечения инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4.6 Области применения различных антибактериальных лекарственных средств

Класс	Область применения
Пенициллины (амоксциллин)	Стрептококки, <i>Listeria</i> , преждевременный разрыв амниона, профилактика, <i>Chlamydia</i>
Пенициллины + ингибиторы β-лактамазы	Сальпингиты, преждевременный разрыв амниона, профилактика
Цефалоспорины (в/в или <i>per os</i>)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , абсцессы, профилактика
Макролиды	<i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> во время беременности
Аминогликозиды	Применяется редко, только в составе комплексной терапии тяжелых инфекций
Тетрациклины (доксциклин)	<i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i>
Фторхинолоны	Инфекции мочевого тракта, вызванные <i>Chlamydia</i>
Метронидазол	Анаэробные бактерии, <i>Trichomonas</i> , кишечные инфекции
Клиндамицин	Гнойный вагинит, <i>Staphylococcus aureus</i> , послеродовой сепсис
Сульфонамиды	Токсоплазмоз, инфекции мочевого тракта
Гликопептиды (ванкомицин)	Применяются редко, например, при лечении метициллин-резистентных штаммов <i>Staphylococcus aureus</i>
Карбапенемы (имипенем)	Чрезвычайно тяжелые инфекции

Резервные антибиотики для особых случаев

Кинупристин/Далфопристин

Зарегистрированный под торговым названием Синерцид, этот препарат содержит кинупристин и далфопристин в соотношении 30:70. Эти стрептограммины вырабатываются различными штаммами *Streptomyces* и имеют некоторое сродство с линкозамидами и макролидами. Вместе эти три типа ингибиторов синтеза белков именуется макролид-линкозамид-стрептограмминовой (MLS) группой антибиотиков. Они связываются с различными участками рибосом бактерий, нарушая, таким образом, синтез белков.

Данный антибиотик назначается внутривенно и является резервом для лечения тяжелых, потенциально угрожающих жизни инфекций, вызванных мультирезистентными условно-патогенными микроорганизмами. Помимо прочего, он активен против грамположительных кокков, например, метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицин-резистентных штаммов *Enterococcus faecium* (VREF). Препарат не эффективен в отношении *Enterococcus faecalis*.

Нежелательные эффекты антибиотиков на кишечную флору

Антибиотик-ассоциированная диарея (AAD)

Хорошо известно, что практически все эффективные антибиотики могут вызывать диарею. Однако частота этого побочного явления для различных препаратов варьирует.

Диарея относительно часто (10–20%) наблюдается при использовании β-лактамных антибиотиков, например, цефиксима, амоксицилина + клавуланата, ампициллина + сульбактама и клиндамицина. Реже (2–5%) диарея наблюдается при применении фторхинолонов, макролидов и тетрациклинов.

Симптоматика варьирует от разжижения стула до колита. *Clostridium difficile* является причиной диареи лишь у 10–20% пациентов, однако у пациентов с колитом обнаруживается в большинстве случаев.

Псевдомембранозный колит является типичным проявлением инфекции *Clostridium difficile*. Другими признаками этой инфекции являются лейкоцитоз, гипоальбуминемия вследствие потери белков при энтеропатии, а также присутствие лейкоцитов в кале. Под-

твердить присутствие патогенного микроорганизма позволяет обнаружение его токсинов (токсины А и В) при помощи методики ELISA или культуральное исследование ткани кишечника. Однако исследование не всегда является результативным, поэтому рекомендуется провести анализ нескольких образцов кала.

Среди факторов риска выделяют пожилой возраст (в возрасте 60 лет кишечник в 20 раз чаще колонизируется этим патогенном, чем в возрасте 20 лет) и госпитализацию (колонизируется от 20 до 30% стационарных больных).

Терапией выбора является метронидазол, 500 мг 3 раза в день (внутри или в/в) в течение 10 дней или ванкомицин (только пероральные формы; в данном случае в/в формы неэффективны).

Профилактика заключается в обоснованном назначении антибактериальной терапии, соблюдении гигиенических правил (мыть руки после контакта с пациентом) и использовании перчаток. Пациенты с клинически значимыми формами и недержанием кала должны быть помещены в отдельные палаты.

Тетрациклины взаимодействуют с оральными контрацептивами, эффективность которых снижается вследствие бактериального гидролиза конъюгированных эстрогенов в кишечнике. Противосудорожные препараты, в свою очередь, нарушают активность тетрациклинов.

Вирוסостатические препараты

Трудность подавления вирусов состоит в том, что они не имеют собственного метаболизма, а активно используют ферментные системы клетки-хозяина. Тем не менее, некоторые вирусы имеют при себе собственные стартовые ферменты: например, ВИЧ имеет обратную транскриптазу, а герпес-вирусы — тимидинкиназу. Первые вирусостатические препараты представляли собой аналоги строительных сегментов ДНК. В результате обширных на-

учных изысканий в области борьбы против ВИЧ-инфекции были разработаны вирусостатические препараты, нарушающие, в частности, процесс сборки вирусных частиц (вирионов). Другие препараты ингибируют репликацию вируса в клетке-хозяине.

Аналоги ДНК, ингибирующие репликацию ДНК

(эффективны против ВПГ, ЦМВ и ВИЧ)

► Вирусы простого герпеса и вирус опоясывающего лишая:

— *Ацикловир* (ациклогуанозин) проявляет достаточно высокую селективную активность в клетках, инфицированных герпес-вирусами, так как фермент тимидинкиназа этих вирусов в 200 раз более эффективно превращает ацикловир в высокоэнергетичный монофосфат, чем ферменты клетки. Благодаря этому в очаге инфекции препарат показывает высокую эффективность. Ацикловир является препаратом выбора при тяжелых герпес-вирусных инфекциях; существуют пероральные, внутривенные формы и формы для местного применения. В высоких дозах препарат также эффективен в отношении вируса опоясывающего лишая. В случае тяжелой инфекции препарат может назначаться беременным и новорожденным. Системное введение препарата (внутри или в/в) является более эффективным, так как при местном применении ацикловир поглощается тканями умеренно. При длительной терапии препаратом могут развиваться тимидинкиназа-негативные штаммы, однако они исчезают сразу после прекращения приема ацикловира.

— *Валацикловир* является валинсо-державшим эфиром ацикловира. При пероральном приеме он быстро всасывается и почти полностью превращается в ацикловир и L-валин под действием валацикловира.

гидролазы, присутствующей в кишечнике и печени. В связи с тем, что валацикловир хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его биодоступность значительно выше (54%), чем для ацикловира (10–30%).

- *Фамцикловир* схож с ацикловиром, однако обладает несколько большим периодом полувыведения.
- *Рибавирин*, аналог гуанозина, который повышает частоту мутаций и должен использоваться только в качестве дополнительного средства. Он также активен против других вирусов, например, против вируса гепатита С.
- *Фоскарнет* (фосфоноформат) является достаточно токсичным при пероральном приеме; препарат следует использовать лишь местно.
- ▶ Цитомегаловирусы:
 - *Ганцикловир*, аналог гуанозина, используется только при тяжелых формах инфекции, так как является относительно токсичным.
 - *Цидофовир*, аналог дезоксицитозина, в связи с высокой токсичностью применяется лишь при цитомегаловирусном ретините.
- ▶ Вирус иммунодефицита человека:
 - *Зидовудин* (азидотимидин, АЗТ) ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ (нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы, НИОТ). При проведении терапии могут появляться АЗТ-резистентные мутированные вирусы, однако они исчезают через некоторое время после прекращения приема препарата.
 - *Диданозин* (дидезоксиинозин, ДДИ).
 - *Ламивудин* в комбинации с АЗТ также эффективен в отношении вируса гепатита В.
 - *Ставудин* используется в комбинации с диданозином, не сочетается с АЗТ; во время беременности повышает риск развития лактацидоза.
 - *Зальцитабин* (дидезоксицитозин, ДДЦ) противопоказан во время беременности.

- *Карбовир*.
- *Абакавир*.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) (эффективны в отношении ВИЧ)

- ▶ Невирапин используется во время беременности и родов.
- ▶ Эфавиренц противопоказан во время беременности.
- ▶ Делавирдин противопоказан во время беременности.

Ингибиторы протеаз: угнетение созревания и сборки вирионов (эффективны в отношении ВИЧ)

- ▶ Сакинавир может назначаться во время беременности в комбинации ритонавиром.
- ▶ Индинавир.
- ▶ Ритонавир.
- ▶ Ампренавир может назначаться во время беременности.
- ▶ Лопинавир + ритонавир могут назначаться во время беременности.

Другие группы препаратов, используемые для лечения вирусных инфекций

- ▶ Интерферон α -2a или α -2b (угнетение синтеза вирусных белков на уровне трансляции) при вирусном гепатите В и С, цитомегаловирусной инфекции.
- ▶ Ингибиторы нейраминидаз, например, занамивир при гриппе; возможно местное воздействие препарата путем его ингаляции.
- ▶ Ингибиторы вирусной пенетрации, например, амантадин при гриппе.
- ▶ Панавир – растительный полисахарид класса гексозных гликозидов. Блокирует синтез вирусных белков, индуцирует выработку α - и γ -интерферонов. Препарат малотоксичен, выпускается в 3 формах: ампулы –

раствор 0,004% для внутривенного введения (схему применения см. в главе 7), ректальные суппозитории и гель для наружного применения. Панавир применяется при герпесвирусной инфекции и ПВИ, а также при подготовке к беременности женщин с цитомегаловирусной инфекцией: 5 в/в вливаний 0,004% раствора с интервалом 48 ч. — *Примеч. ред.*

- ▶ Антисмысловые препараты (лекарственные средства, нарушающие процесс синтеза патологических белков. — *Примеч. ред.*), например, фомивирсен при цитомегаловирусной инфекции.

Препараты для элиминации генитальных папиллом (ВПЧ) —

- ▶ Смола подофилина является устаревшим средством, так как помимо четырех цитотоксических полимеров содержит такие мутагенные и канцерогенные вещества, как керцетин и кемпферол.
- ▶ Подофилотоксин, или подофилокс, представляет собой очищенный активный ингредиент подофилина. Он подавляет митоз и выпускается в виде спиртосодержащего раствора (0,5%) и в виде крема (0,15%). *Беременность:* в связи с антимитотическими свойствами подофилотоксина его не следует применять при беременности и кормлении грудью. После местного применения препарата в ходе экспериментов у животных до сих пор не было выявлено ни тератогенного, ни эмбриотоксического действия.

Противогрибковые препараты

Механизм действия

Все противогрибковые препараты (табл. 4.7) вмешиваются в синтез эргостерола на различных этапах, приводя к образованию дефектов в мембране клеточной стенки грибка. В зависимости от дозы препараты оказывают

Таблица 4.7 Лекарственные соединения и количество лекарственных препаратов, доступных для лечения грибковых инфекций

Противогрибковые препараты для местного применения	Количество препаратов на рынке во многих странах
Аморолфин****	1
Амфотерицин В*	7
Бифоназол**	11
Циклопирокс оламин/циклопирокс****	9
Клотримазол**	71
Кроконазол**	2
Эконазол**	12
Фентиконазол**	4
Изоконазол**	1
Кетоконазол**	2
Миконазол**	19
Нафтифин*****	3
Натамицин*	5
Нистатин*	43
Оксиконазол**	7
Тербинафин*****	1
Тиоконазол**	4

Противогрибковые препараты для системного применения	Количество препаратов
Амфотерицин В	2
Каспифунгин	1
Флуконазол	7
Флуцитозин	1
Итраконазол	5
Кетоконазол	2
Тербинафин	1
Вориконазол	1

- * Полиены
- ** Имидазолы
- *** Триазолы
- **** Пиридоны
- ***** Морфолины
- ***** Аллиламины

фунгистатическое, а многие и фунгицидное действие (особенно амфотерицин В). Исключение составляет циклопирокс оламин, который необратимо связывается с клеточной стенкой, цитоплазматической мембраной и митохондриями грибов, оказывая исключительно фунгицидное действие.

Большинство грибковых инфекций являются ограниченными и достаточно эффективно лечатся при помощи местных лекарственных форм, в то время как инфекции, имеющие более глубокую локализацию, либо системные инфекции (обычно возникают лишь при ослаблении иммунной системы) до сих пор представляют собой

терапевтическую дилемму. Для большинства доступных в настоящее время внутривенных антимикотиков проблема в первую очередь заключается в малом различии эффективной дозы и дозы, вызывающей побочные эффекты.

Появление современных пероральных противогрибковых препаратов, таких как флуконазол, итраконазол и вориконазол, облегчило системную терапию грибковых инфекций, а назначение амфотерицина В в форме дезоксихолата повышает его переносимость.

Полиены

Эффективны только в отношении дрожжей. Они всегда применялись для местного лечения или лечения кишечных форм инфекции, однако некоторые из них могут назначаться внутривенно.

- ▶ Амфотерицин В для внутривенной инфузии: амфотерицин В дезоксихолат, амфотерицин В липосомальный комплекс, амфотерицин В холестерин сульфатный комплекс; имеются также формы для местного применения. Препарат активен против *Candida* и других грибов, за исключением дерматофитов.
- ▶ Нистатин: доступен в виде суспензии, таблеток, покрытых оболочкой, порошка, мази и влагалищных таблеток. Препарат высокоэффективен против *Candida albicans* и других грибов рода *Candida*.
- ▶ Натамицин: это лекарственное средство доступно в форме крема, порошка, пастилок, таблеток, покрытых оболочкой, суспензии и влагалищных таблеток и/или в виде специальных галеновых препаратов.

Производные имидазола

Активны против дрожжевых грибов (*Candida*), дерматофитов, плесневых грибов, а также грамположительных кокков и *Corynebacterium minutissimum* (возбудитель эритразмы). Препараты могут действовать либо только на местном уровне, либо на местном и системном уровнях.

Исключительно для местного применения используются следующие производные имидазола:

- ▶ клотримазол: антимикотик широкого спектра, хорошо переносится;
- ▶ миконазол: антимикотик широкого спектра, может применяться местно и системно;
- ▶ эконазол: производное миконазола; применяется для местного лечения;
- ▶ изоконазол;
- ▶ терконазол;
- ▶ тиоконазол;
- ▶ бифоназол: лишь фунгистатическое действие в отношении дрожжей, фунгицидное в отношении дерматофитов; используется для лечения кожных микозов, эритразмы, разноцветного лишая;
- ▶ фентиконазол.

Для системной (пероральной) и местной терапии используют:

- ▶ кетоконазол, первое производное имидазола, доступное в форме для приема внутрь.

Триазолы

Эти препараты используются для пероральной и внутривенной терапии:

- ▶ флуконазол: особенно эффективен в отношении дрожжей; растворим в воде;
- ▶ итраконазол: также активен против дерматофитов; жирорастворим;
- ▶ вориконазол: также активен против *Aspergillus*.

Пиридоны

- ▶ Циклопирокс оламин.

Пиримидины

Флуцитозин, или 5-фторцитозин, представляет собой фторированный пиримидин; его действие основывается на конверсии препарата грибковыми клетками в цитостатическое вещество 5-фторурацил. Препарат обладает

очень широким спектром активности и используется для системной терапии в виде препарата для приема внутрь либо в инфузионной форме, причем в обеих формах препарат переносится хорошо. При применении препарата возможен риск развития вторичной резистентности. Эффективность флуцитозина повышается при использовании его в комбинации с амфотерицином В.

Другие соединения _____

Красители

- ▶ Пиоктанин (георгин фиолетовый).
- ▶ Генциан виолет (кристаллический фиолетовый), 0,5–2%.
- ▶ Бриллиантовый зеленый.
- ▶ Раствор перманганата калия.

Эти вещества лишь изредка используются в дерматологии, что связано с их умеренной активностью и окрашиванием кожи.

Системная терапия грибковых инфекций _____

Пероральное или внутривенное введение противогрибковых препаратов становится необходимым в случаях тяжелых системных грибковых инфекций (кандидоз, аспергиллез, криптококкоз) и генерализованных микозов (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиомикоз).

- ▶ *Candida albicans*: флуконазол или итраконазол.
- ▶ Аспергиллез: амфотерицин В, амфотерицин В + дезоксихолат, вориконазол, возможно, итраконазол.

Противопаразитарные препараты _____

Малярия

- ▶ Хинин: для начальной терапии церебральной и осложненной форм тропической малярии.

- ▶ Хлорохин: для профилактики (допускается принимать во время беременности), а также для терапии трехдневной и четырехдневной малярии.
- ▶ Мефлохин: для профилактики (одна таблетка в неделю) и терапии (от 3 до 4 таблеток в день); период полувыведения препарата очень длительный и составляет примерно 20 дней, что делает возможным однократное введение или введение одной дневной дозы с целью терапии либо введение 1 раз в неделю с целью профилактики.
- ▶ Прогуанил: используется для профилактики в комбинации с другими препаратами.
- ▶ Доксициклин: для профилактики.
- ▶ Атовакон/прогуанил.
- ▶ Галофантрин.

Риск во время беременности. На основании длительного опыта применения хлорохина он был разрешен для применения во время беременности. К сожалению, препарат почти не оказывает действия, так как в Африке возбудитель тропической малярии выработал к нему резистентность. Все остальные противомалярийные препараты противопоказаны во время беременности, однако риск их приема невелик и прием одного из этих препаратов во время беременности не является показанием для ее прерывания. В случае если риск развития малярии достаточно высок, следует тщательно взвесить возможные риск и пользу терапии, если она будет назначена. В сомнительных случаях следует провести профилактическое лечение (после 12 нед. беременности).

Имеются сообщения о 4–5-кратном увеличении частоты неразвивающейся беременности после приема мефлохина, однако повышение частоты пороков развития плода или неврологических расстройств у новорожденного после его применения не наблюдалось.

Токсоплазмоз

К эффективным препаратам для лечения инфекций, вызываемых *Toxoplasma gondii*, относят:

- ▶ сульфадиазин;
- ▶ хлорохин;
- ▶ спирамицин;
- ▶ клиндамицин.

Противоглистные препараты

- ▶ Среди бензимидазолов для лечения инвазий круглых червей (нематод) и эхинококкоза используется мебендазол, тогда как областью применения альбендазола являются не только круглые черви и эхинококки, но также трихинеллы и микроспоридии.
- ▶ Ивермектин: эффективен в отношении всех круглых червей.
- ▶ Працикантель: при приеме внутрь препарат переносится хорошо. Для борьбы с инфекциями, вызываемыми трематодами, например шистосомоза, используют: однократное введение в дозе 60 мг/кг массы тела; инфекции, вызываемые цестодами, например, нейроцистицеркоз: прием препарата в дозе 60 мг/кг в день в течение 15 дней; тениозы (*Taenia solium*, *Taenia saginata*): однократный прием в дозе 10 мг/кг.

О применении противопarasитических препаратов во время беременности см. также главу 12.

Мебендазол противопоказан в I триместре беременности из-за сообщений об увеличении частоты врожденных пороков развития плода.

Лобковые, головные вши и клещи

- ▶ Перметрин используется преимущественно в США, применяется однократно; препарат не следует назначать во время беременности.
- ▶ Эмульсия линдана, месульфен: по возможности эти препараты не следует использовать во время беременности.
- ▶ Пиретрины: могут использоваться во время беременности.
- ▶ Малатион.

Антисептики

Обзор различных антисептических средств представлен в таблице 4.8.

Антисептики лишь уменьшают количество микроорганизмов, но не уничтожают их полностью.

Не существует идеального антисептического средства для слизистых оболочек. До настоящего времени наиболее эффективным антисептиком для этих целей является поливидон-йод, который, тем не менее, не лишен побочных эффектов.

Использование подкисляющих сред веществ (например, влагалищных таблеток с витамином С) способствует восстановлению нормальной лактобациллярной флоры влагалища.

Применяются четыре различных влагалищных антисептика: декалиний хлорид, нифурател, влагалищные таблетки поливидон-йод и гексетидин. Они назначаются при инфекциях, ограниченных областью влагалища, либо при нарушении микробиоценоза влагалища (смешанный тип флоры). Эти препараты могут использоваться для устранения патогенных бактерий (например, *Staphylococcus aureus*), высокорезистентных бактерий (например, метициллин-устойчивых штаммов *Staphylococcus aureus*, которые все чаще обнаруживаются в некоторых больницах и домах престарелых) или *Enterococcus faecium*, в случаях, когда пациент воздерживается от пероральной антибиотикотерапии или она оказывается неэффективной. Кроме того, применение антисептиков, несомненно, дает благоприятный эффект при смешанных инфекциях, вызываемых разнообразными патогенными микроорганизмами (бактериями, грибами, простейшими).

Иммуноглобулины

Профилактика

Введение специфических антител позволяет создать в организме состояние временного иммунитета.

Таблица 4.8 Антисептики

Препараты	Область применения	Комментарии
1. Производные фенила		
Раствор карболовой кислоты		
Раствор гексилрезорцина		
Хлоргексидин	Дезинфекция кожи	
Гексетидин	Дезинфекция влагалища	
2. Альдегиды		
Формальдегид	Обработка влагалища Дезинфекция помещений	Не рекомендуется Необходимость в применении возникает крайне редко
3. Кислоты		
Борная кислота 2–3%		Не рекомендуется
Салициловая кислота 0,1–0,3%	Дезинфекция влагалища	
Уксусная кислота 0,5–3%	Используется для диагностики	
Аскорбиновая кислота	Терапия бактериального вагиноза	Повсеместно одобрено
4. Окислители		
Перекись водорода 0,05–0,5%	Промывание ран, инфицированных анаэробами	В настоящее время используется редко
Перманганат калия 0,01–0,5%	Дезинфекция кожи	
5. Галогены		
Поливидон-йод	Дезинфекция слизистых, кожи, влагалища	
Хлорафор натрия гипохлорит		Не рекомендуется
Хлорамин		Не рекомендуется
6. Сурфактанты		
Бензалконий	Дезинфекция кожи	
Декалиниум хлорид	Дезинфекция влагалища	Иногда неэффективен, токсичен
7. Соли тяжелых металлов		
Соединения ртути		
Нитрат серебра, протеинат серебра	Профилактика глазных инфекций у новорожденных	Неэффективны в отношении хламидий
8. Производные акридина и хинолина		
Этакридин 0,1–0,5%	Дезинфекция ран	Не рекомендуется, иногда неэффективен
9. Спирты		
Этиловый спирт (70%)/пропиловый спирт (10%)	Дезинфекция кожи	
10. Биридины		
Октенидины (октенедина гидрохлорид)	Дезинфекция кожи, мест уколов, катетеров	

Это играет важную роль при лечении тех инфекций, против возбудителей которых не разработано специфической терапии, в частности, против вирусных инфекций.

При некоторых бактериальных инфекциях, вызываемых токсинпродуцирующими микроорганизмами (например, при столбняке, газовой гангрене, ботулизме, дифтерии) своевременное введение специфической иммунной сыворотки позволяет спасти жизнь больного.

В настоящее время препараты иммуноглобулина применяются при следующих инфекциях:

▶ краснуха;

- ▶ ветряная оспа;
- ▶ гепатит В;
- ▶ гепатит А;
- ▶ корь;
- ▶ эпидемический паротит (свинка);
- ▶ бешенство;
- ▶ цитомегаловирусная инфекция;
- ▶ столбняк;
- ▶ газовая гангрена;
- ▶ ботулизм;
- ▶ дифтерия.

Успех иммунопрофилактики зависит от количества введенных антител и от времени их введения. В большинстве случаев защитный эффект антител тем более выражен, чем раньше после воз-

никновения инфекции они были введены.

В случае инфекций, передающихся воздушно-капельным путем через носоглоточную область, иммунопрофилактика может оказать защитное действие через 3–5 дней после контакта. Если возбудитель попадает в организм через иглу (гепатит В), антитела должны быть введены в течение нескольких часов.

Большое значение также имеет путь введения антител, в частности, при внутривенном введении их эффект достигается немедленно, а при внутримышечном максимальный титр антител создается лишь по истечении 24 ч. В случае внутримышечного введения лишь около половины всех антител реализует свой защитный эффект.

Введение антител после контакта с патогенным микроорганизмом может снижать риск развития инфекции, однако не способно полностью устранить его. Поэтому всегда следует исключать возможность развития инфекции после проведения иммунопрофилактики, в особенности при беременности, обсуждая возможный риск с пациенткой (в наибольшей степени это касается краснухи).

Выделяют особый вид препаратов иммуноглобулинов (*гипериммуноглобулиновые препараты*), которые содержат очень высокие титры антител против предполагаемых возбудителей. Подобные препараты доступны для всех вышеперечисленных инфекций, за исключением гепатита А, кори и краснухи (для последней гипериммуноглобулиновые препараты не применяются с 2002 г.).

Терапия

Показания:

- ▶ Синдром врожденного дефицита иммуноглобулинов.
- ▶ Вторичный синдром дефицита иммуноглобулинов (в результате облучения, применения цитостатиков, при ожогах, травме, новообразованиях, алиментарных расстройствах).

▶ Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).

▶ III и IV стадии ВИЧ-инфекции у детей.

Эффективность. Оценка эффективности терапии иммуноглобулинами в случае тяжелых бактериальных инфекций (сепсис) у пациентов с интактной иммунной системой представляет собой трудную задачу.

В данной ситуации наибольшую важность приобретает своевременное назначение эффективного антибиотика. Несмотря на неоднократные сообщения о положительном вспомогательном эффекте иммуноглобулинов в отдельно взятых случаях, на настоящий момент не проводились исследования, которые однозначно подтвердили бы эффективность иммуноглобулинов. Объяснением этого является то, что данные инфекции встречаются редко, проявляются различными симптомами и по-разному протекают.

Наиболее важным параметром, определяющим эффективность терапии иммуноглобулинами, является их доза, которая должна быть достаточной. Требуется внутривенное введение по меньшей мере 20–50 г иммуноглобулина в сутки. Экспериментальные исследования показали, что при наличии достаточного количества антител против микроорганизма, являющегося возбудителем сепсиса, результаты терапии более благоприятны. Однако даже в отсутствие специфических антител иммуноглобулин сам по себе оказывает иммуномодулирующий эффект, который способствует более благоприятному течению инфекции.

Механизм действия:

- ▶ Прямое повреждение микроорганизма-возбудителя.
- ▶ Нейтрализация бактериальных токсинов и вирусов.
- ▶ Стимуляция фагоцитоза и активация системы комплемента.
- ▶ Угнетение активности различных медиаторов.

Препараты

Стандартные (поливалентные) препараты иммуноглобулина. Эти препараты получают из крови, собранной у не менее чем 1000 доноров, они содержат среднее количество антител, имеющееся в той популяции людей, в которой производится забор плазмы крови. Преимуществом подобных препаратов является широкий спектр различных антител; недостатком считаются относительно низкие титры специфических антител против определенных возбудителей.

Гипериммунная сыворотка. Эти препараты получают из крови лиц, имеющих особенно высокие титры антител против определенного возбудителя, их используют для специфической профилактики. Профилактика может проводиться и стандартными препаратами иммуноглобулина, имеющими установленные титры антител и назначаемыми в соответственно более высоких дозах. В большинстве случаев введение такого количества препаратов возможно лишь внутривенным путем.

Внутривенные препараты иммуноглобулина. Внутримышечные препараты

иммуноглобулина могут вводиться без предварительной подготовки, однако в случае внутривенного введения иммуноглобулинов такая подготовка необходима. В ходе производства иммуноглобулинов из плазмы крови на различных этапах их очищения происходит спонтанная агрегация, вызванная Fc-фрагментами. Поэтому иммуноглобулины для внутривенного введения должны быть предварительно подготовлены путем алкилирования β -пропионолактоном, инкубации в кислой среде или обратимого сульфитолиза.

Все современные иммуноглобулины для внутривенного введения имеют период полувыведения около 3 нед., который почти аналогичен периоду полувыведения иммуноглобулинов в естественных условиях.

У лиц с абсолютным дефицитом IgA и, соответственно, имеющих анти-IgA-антитела (частота 1:800) внутривенные иммуноглобулины должны вводиться с осторожностью, так как они могут вызвать шоковую реакцию.

Все препараты иммуноглобулинов лишены риска передачи вирусных инфекций (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ, ЦМВ).

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

5 Признаки инфекции

Иммунные реакции

Многие частые симптомы инфекции не являются прямым результатом действия метаболитов размножающихся микроорганизмов; чаще они являются результатом иммунного ответа организма на патогенные микроорганизмы и их метаболиты.

При отсутствии иммунного ответа может иметь место следующее:

- ▶ При лучшем варианте развития событий какая-либо симптоматика отсутствует, пациент находится вне опасности.
- ▶ При наихудшем варианте (например, когда инфекция развивается очень быстро, а иммунная система ослаблена) защитные силы организма истощены инфекцией и исход обычно фатальный (например, сепсис, вызванный стрептококками группы А).

Локальные симптомы

Многие гинекологические инфекции начинаются с локального инфекционного процесса. В ответ на действие определенных медиаторов гранулоциты, а позднее макрофаги проникают в ткань, что сопровождается типичными симптомами воспаления: отек, гиперемия, гипертермия и боль.

В области вульвы эти симптомы выявляются довольно легко. При локализации инфекции в матке или придатках диагностика затрудняется; одним из наиболее надежных симптомов является боль. При возможности забора секрета из инфицированной области при его микроскопии легко обнару-

живается увеличение количества лейкоцитов. Во многих случаях при микроскопическом исследовании секрета выявляются патогенные микроорганизмы (грибы, бактерии, трихомонады).

Если защитные силы организма не способны локализовать инфекцию, происходит распространение микроорганизма или его токсических субстанций, что приводит к возникновению общей симптоматики.

Местные признаки инфекции:

- ▶ боль (возникающая спонтанно или при надавливании);
- ▶ гиперемия (расширение сосудов, связанное с гипертермией);
- ▶ отечность ткани (отек с последующим гноеобразованием);
- ▶ узелки (раннее проявление инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*);
- ▶ везикулезные элементы (вирус простого герпеса, вирус опоясывающего герпеса, *Candida albicans*);
- ▶ язвенное поражение (вирус простого герпеса, хотя это поражение менее типично для него, чем ранее указанные; вирус опоясывающего герпеса, сифилис);
- ▶ гноеобразование (*Staphylococcus aureus*, гонококки, хламидии);
- ▶ выделения (трихомоноз, генитальный герпес, бактериальный вагиноз, хламидийный цервицит);
- ▶ крепитация (присутствие воздуха в тканях, как при газовой гангрене; значительно чаще наблюдается после оперативного вмешательства, что, однако, не имеет клинического значения).

Общие симптомы

- ▶ Боль.
- ▶ Лихорадка.
- ▶ Слабость.
- ▶ Недомогание.
- ▶ Тахикардия.
- ▶ Тахипноэ.
- ▶ Артериальная гипотензия.
- ▶ Озноб.
- ▶ Боль в конечностях.

Боль

Боль обычно сопровождает воспаление. Она является более тревожным предвестником, чем лихорадка. Так, при быстро развивающихся тяжелых инфекциях (например, послеродовой сепсис) наиболее надежными индикаторами опасной для жизни инфекции являются разлитая боль в животе и недомогание. В подобной ситуации промедление с началом антибактериальной терапии и назначение ее только после появления лихорадки будут иметь фатальные последствия.

Боль вызывается повреждением тканей и действием патогенных микроорганизмов; ее возникновение опосредуется цитокинами. Боль, вызванная повреждением (операция) или иммунным заболеванием (ревматизм, синдром Бехчета и др.) может быть дифференцирована с болью инфекционного генеза на основании анамнеза пациента, течения заболевания и параметров воспалительного процесса.

Если причиной боли является локальный процесс, например рана или абсцесс, боль ограничена областью поражения, тогда как при системных заболеваниях (сепсис) боль носит диффузный характер.

При локальной или диффузной боли, которую не удастся контролировать при помощи болеутоляющих средств, усиление анальгетической терапии возможно лишь в том случае, если отсутствуют маркеры воспаления либо если одновременно с анальгетиками назначаются эффективные антибиотики.

Лихорадка

Этиология, патогенез и симптоматика

Лихорадка является одним из наиболее типичных симптомов инфекции. Однако иногда она отсутствует, что может свидетельствовать о малой выраженности воспалительного процесса и его ограниченном характере либо о стремительном развитии инфекции, когда иммунная система не успевает запустить защитные механизмы. В последнем случае отсутствие лихорадки является неблагоприятным прогностическим признаком.

Лихорадка возникает либо в результате действия экзогенных пирогенных субстанций, которые продуцируются вирусами, бактериями или другими патогенными микроорганизмами, либо в ответ на эндогенный интерлейкин-1, который играет основную роль в процессе стимуляции различных защитных систем.

Лихорадка развивается после контакта фагоцитов с микроорганизмами, в результате чего образуются различные медиаторы, опосредующие выброс интерлейкина-1. Последний активизирует Т-лимфоциты, В-лимфоциты и гранулоциты, стимулирует выработку белков острой фазы в печени и способствует пролиферации фибробластов и синтезу простагландинов.

Сама по себе лихорадка является полезной для организма реакцией на инфекцию. Повышение температуры способствует ускорению многих метаболических процессов. Кроме того, температура тела является измеримым параметром, который нередко позволяет оценить интенсивность инфекции.

Центр контроля температуры тела располагается в гипоталамусе. Озноб приводит к быстрому повышению температуры тела и является характерным признаком многих бактериальных инфекций. При возникновении озноба всегда следует проводить культуральное исследование, так как оно

является лучшим способом обнаружения возбудителя.

Лихорадка не всегда является признаком инфекции. Повышением температуры также сопровождаются многочисленные неинфекционные заболевания и расстройства, в частности, дегидратация, травма, тромбоз сосудов головного мозга, злокачественные заболевания, гемолиз, ревматизм, узелковый периартериит и узловатая эритема.

Повышение температуры тела на 1°C приводит к ускорению метаболизма на 12% и частоты сердечных сокращений на 15 уд./мин; кроме того, гипертермия вызывает гипервентиляцию.

Выделяют различные типы лихорадки. Перебегающая септическая лихорадка возникает преимущественно при гинекологических инфекциях, так как они обычно представляют собой инфекции мягких тканей, сопровождающиеся распространением микроорганизмов и токсинов. Все другие типы лихорадки (постоянная, ремиттирующая и рецидивирующая) обычно характеризуют экстрагенитальные инфекции.

Терапия

В связи с тем, что появление лихорадки вызывает беспокойство врача и ухудшает самочувствие больного, температуру обычно снижают при помощи лекарственных средств. Однако опасной является лишь крайне высокая температура, превышающая 41°C . С другой стороны, было доказано, что снижение температуры не ослабляет защитные механизмы организма. Тем не менее, не следует забывать о том, что повышение температуры тела является полезной защитной реакцией организма.

Показания для снижения температуры тела:

- ▶ Защита пациента от вторичных повреждений, вызванных тахикардией, фебрильными судорогами (у детей), гипервентиляцией или энцефалопатией (только при температуре свыше 41°C).

- ▶ Самочувствие пациентов; многие пациенты чувствуют себя более комфортно после снижения высокой температуры тела.

Способы снижения температуры тела:

Жаропонижающие средства:

- ▶ Ацетилсалициловая кислота (аспирин), ацетаминофен/парацетамол (Тайленол), метамизол натрия (Новалгин).
- ▶ Аппликация холодных, влажных полотенец (влажное обертывание голени и стоп).

Лекарственная лихорадка

Нередко бывает трудно оценить, является ли стойкая или рецидивирующая лихорадка проявлением вспышки инфекции или она связана с медикаментозной терапией. Возникновение подобных фебрильных реакций описано при приеме множества различных препаратов.

Типичным признаком такой лихорадки будет клиническое несоответствие между общим состоянием пациента и интенсивностью лихорадки. Большое значение может иметь время возникновения лихорадки, так как у большинства пациентов температура повышается через 7–10 дней после начала приема препарата. Чтобы установить причинную связь, необходимо прекратить прием всех препаратов.

В данной ситуации важно не пропустить истинную инфекцию, выявлению которой в огромной степени способствуют внимательное наблюдение за пациентом и выполнение соответствующих лабораторных тестов (например, определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови).

Лабораторные показатели

Количество лейкоцитов в крови _____

Увеличение содержания лейкоцитов в крови является характерным признаком для многих инфекционных забо-

леваний. Большинство бактериальных инфекций сопровождается резким увеличением числа нейтрофильных гранулоцитов. В случае если гранулоциты образуются достаточно быстро, однако в недостаточных количествах, отмечается повышение числа палочкоядерных нейтрофилов, а затем и метамиелоцитов (юных нейтрофилов).

Лейкопения

Это состояние, при котором количество лейкоцитов составляет менее чем 4000 клеток/мкл ($<4 \cdot 10^9/\text{л}$). При количестве лейкоцитов менее 500/мкл ($<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) повышается восприимчивость к инфекциям, однако опасным считается лишь уровень менее 100 клеток/мкл ($<0,1 \cdot 10^9/\text{л}$).

Нормальные значения

Нормальным считается количество лейкоцитов 4000–10 000 клеток/мкл ($4-10 \cdot 10^9/\text{л}$).

Лейкоцитоз

Лейкоцитозом считается состояние, при котором количество лейкоцитов превышает 10 000 клеток/мкл ($>10 \cdot 10^9/\text{л}$). В ходе воспалительной реакции нейтрофильные гранулоциты притягиваются к пораженным тканям вследствие хемотаксического эффекта факторов комплемента (лейкотриенов) и бактериальных токсинов. Это ведет к усилению образования гранулоцитов, вследствие чего их количество в крови повышается более 10 000 клеток/мкл ($>10 \cdot 10^9/\text{л}$). После травмы или оперативного вмешательства количество лейкоцитов может возрастать в течение нескольких часов, даже в отсутствие инфекции. При беременности количество лейкоцитов у некоторых женщин может достигать 15 000 клеток/мкл ($>15 \cdot 10^9/\text{л}$). Во время родов также может наблюдаться кратковременный лейкоцитоз, хотя другие признаки инфекции не вы-

являются. Количество лейкоцитов более 20 000 клеток/мкл ($>20 \cdot 10^9/\text{л}$) с высокой степенью вероятности указывает на наличие инфекционного процесса.

Лейкоцитарная формула

Грамположительные возбудители обычно приводят к увеличению содержания только нейтрофильных гранулоцитов.

При инфекциях, вызываемых грамотрицательными бактериями, вследствие образования эндотоксинов происходит агглютинация гранулоцитов и их быстрая элиминация из крови. В результате происходит смещение лейкоцитарной формулы влево (т.е. в сторону палочкоядерных лейкоцитов), при этом общее количество лейкоцитов либо повышается незначительно, либо остается неизменным или даже снижается.

При гинекологических инфекциях определение лейкоцитарной формулы имеет ограниченное клиническое значение. Лишь изредка в крови обнаруживаются незрелые лейкоциты или лейкоциты с токсической зернистостью. Вирусные инфекции (вызванные, например, вирусом Эпштейна–Барр) могут вызывать усиление пролиферации лимфоцитов, а аллергические реакции и паразитарные инвазии могут сопровождаться некоторым увеличением содержания эозинофилов. При хронических инфекциях количество лимфоцитов обычно остается нормальным, может повышаться количество моноцитов.

Тромбоцитопения

Количество тромбоцитов может снижаться по различным причинам, и одной из них является сепсис. Тромбоцитопения обычно появляется лишь на развернутой стадии сепсиса, поэтому ее не следует рассматривать как ранний его симптом.

При HELLP-синдроме (особая форма гестоза, которая характеризуется гемолизом, повышением уровня печеночных ферментов и снижением коли-

чества тромбоцитов), который возникает во время беременности, тромбоцитопения, наряду с повышением уровня печеночных трансаминаз, является основным диагностическим признаком.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

Скорость оседания эритроцитов отражает способность эритроцитов к осаждению, которая зависит от количественного и качественного состава белков плазмы крови, а также от количества, размера и формы самих эритроцитов. Повышение СОЭ наблюдается при диспротеинемиях, сопровождающихся повышением концентрации высокомолекулярных протеинов, в частности фибриногена, иммуноглобулинов, α_2 -макроглобулина и иммунных комплексов. К эритроцитарным факторам, повышающим СОЭ, относят макроцитоз и анемию. Повышение пластичности эритроцитов, присутствие аномальных эритроцитов (пойкилоцитов, эхиноцитов, серповидных клеток и др.) и снижение количества эритроцитов приводят к снижению СОЭ.

Изменения СОЭ помогают распознать и оценить течение острых, хронических и хронически активных воспалительных процессов. СОЭ является высокочувствительным, однако малоспецифичным диагностическим признаком.

В ходе воспалительного процесса СОЭ изменяется медленно. Ее повышение происходит лишь через 24–48 ч после начала острой фазы воспалительной реакции, а время, необходимое для двукратного снижения СОЭ после окончания острой фазы воспаления, составляет 96–144 ч.

Причинами повышения СОЭ могут быть:

- ▶ Уменьшение размера эритроцитов.
- ▶ Хронические инфекции с персистенцией патогенного микроорганизма, например, хламидийный сальпингит.
- ▶ Инфекция, сопровождающаяся образованием абсцесса.

- ▶ Воспаление, сопутствующее ревматическим заболеваниям.
- ▶ Аутоиммунные заболевания.
- ▶ Злокачественные заболевания.
- ▶ Анемия.
- ▶ Добавление избыточного количества цитрата в ходе анализа.
- ▶ Техническая ошибка.

Несмотря на вышеперечисленные особенности, СОЭ может использоваться для диагностики инфекционных заболеваний, так как почти все инфекции протекают с повышением СОЭ. В течение первого часа после возникновения инфекционного заболевания СОЭ обычно составляет от 15 до 20 мм, у женщин в возрасте старше 50 лет – 20–30 мм. После травмы мягких тканей, например, в результате оперативного вмешательства, СОЭ обычно повышается, то же самое обычно происходит при беременности.

Показатель СОЭ имеет большое диагностическое значение при подозрении на аднексит. У многих пациентов ускорение СОЭ может быть единственным патологически измененным лабораторным параметром, особенно при подостром хламидийном аднексите. Изменения СОЭ могут дать полезную информацию о течении инфекции; СОЭ возрастает медленнее, чем количество лейкоцитов в крови, и медленнее снижается. СОЭ значительно повышается при формировании абсцесса, достигая 80 мм в течение первого часа после его возникновения.

Показатель СОЭ может быть полезным для выявления не диагностированной ранее инфекции маточных труб перед некоторыми диагностическими манипуляциями, например, перед гистеросальпингографией.

Белки острой фазы воспаления

Эти белки синтезируются в печени в условиях стимуляции интерлейкином-1, после чего они обнаруживаются в сыворотке крови (табл. 5.1).

Таблица 5.1 Белки острой фазы воспаления

Белки	Время возникновения реакции
ПМЯ-эластаза С-реактивный белок (СРБ) Сывороточный А-амилоидный белок (САА-белок)	Ответ развивается через 6–10 ч, содержание белка возрастает в 100–1000 раз
α_1 -антитрипсин, Кислый α_1 -гликопротеин (КГП) Фосфолипаза А ₂ (ФЛА ₂) Воспалительные цитокины: интерлейкин-1 и -6 (ИЛ-1 и ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α) Фибриноген Гаптоглобин	Ответ развивается через 24 ч, содержание увеличивается в 2–5 раз
Церулоплазмин Комплемент С3, С4	Ответ развивается через 48–72 ч, максимальное увеличение в 2 раза

Наиболее важными белками острой фазы являются полиморфно-ядерная эластаза (ПМЯ-эластаза) и С-реактивный белок (СРБ).

ПМЯ-эластаза

В ходе воспалительного процесса полиморфно-ядерные (ПМЯ) гранулоциты проникают в ткани, поглощают патогенные микроорганизмы и тканевые частицы, которые захватываются и расщепляются лизосомами. При определенной степени интенсивности воспалительной реакции происходят дегрануляция и цитоллиз с высвобождением лизосомальных ферментов (например, сериновой протеазы-эластазы).

В случае избыточной стимуляции гранулоцитарного ответа количества ингибитора α_1 -протеиназы недостаточно для инактивации высвобождаемой эластазы; это может вызвать повреждение ткани легких, печени и почек, особенно в случае шоковой реакции.

Концентрация ПМЯ-эластазы в сыворотке крови (в соединении с ингибитором α_1 -протеиназы) является индикатором активности гранулоцитов в ходе воспалительной реакции. Высокие концентрации ПМЯ-эластазы обнаруживаются при послеоперационных и посттравматических осложнениях, в частности, при дисфункции органа (например, респираторный дистресс-синдром взрослых, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, печеночная и почечная не-

достаточность), инфекциях (например, сепсис) и шоковых состояниях.

Наиболее клинически значимыми показателями для определения содержания ПМЯ-эластазы являются:

- ▶ Прогнозирование послеоперационных и посттравматических осложнений у пациентов, получающих интенсивную терапию. При оценке течения воспалительного процесса уровень ПМЯ-эластазы более 85 мг/л через 5 дней после травмирующего вмешательства значительно повышает вероятность возникновения у пациента опасного для жизни осложнения на 6–12-е сутки (преимущественно вследствие органной недостаточности с инфекцией или без нее). Определение уровня ПМЯ-эластазы должно проводиться дважды в день; для оценки используется среднее значение.
- ▶ Ранняя диагностика неонатального сепсиса: уровень ПМЯ-эластазы в сыворотке крови новорожденных, превышающий 75 мг/л через 2–10 дней после рождения, свидетельствует о неонатальной инфекции.
- ▶ Ранняя диагностика (в пределах 6 ч) легочных осложнений (отек легких) при тяжелом гестозе, который характеризуется отеками, протеинурией и артериальной гипертензией (ОПГ-гестоз).

С-реактивный белок (СРБ)

Среди различных белков острой фазы, которые могут определяться в сыворотке крови, наибольший опыт имеет-

ся в отношении С-реактивного белка. Его уровень в крови повышается за несколько часов до появления других признаков воспаления (лейкоцитоз, лихорадка). Однако после кратковременного повышения уровень СРБ обычно возвращается к норме. В связи с физиологическим повышением СОЭ во время беременности уровень СРБ может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия. Кроме того, СРБ может использоваться для ранней диагностики амниальной инфекции, сопутствующей преждевременному излитию околоплодных вод. Этот параметр также применяется для дифференцировки синдрома тазовой боли и подострого течения воспалительных заболеваний органов малого таза.

Определение уровня СРБ позволяет оценить лишь интенсивность воспалительной реакции. Благодаря быстрому и выраженному повышению концентрации СРБ в сыворотке крови и положительной взаимосвязи этого параметра с выраженностью воспалительной реакции он является наиболее важным клиническим индикатором острой фазы воспаления и параметром клинического течения воспалительного процесса. Значения до 10 мг/л позволяют исключить инфекционное заболевание или некротические изменения ткани, в то время как значения, превышающие 10 мг/л, указывают на наличие воспалительного процесса даже при отсутствии другой его симптоматики.

Вследствие быстрого начала синтеза СРБ в печени (период достижения половинной максимальной концентрации составляет от 5 до 7 ч, максимальная концентрация достигается примерно через 50 ч) и быстрого выведения СРБ из плазмы крови (двукратное снижение концентрации происходит через 2–4 ч) уровень СРБ в плазме крови отличается четкой динамикой. Ежедневное определение этого параметра позволяет своевременно выявлять изменения в ходе воспалительного процесса, обусловленные либо эффектом терапии, либо течением само-

го заболевания. В связи с этим уровень СРБ может использоваться для мониторинга инфекционных и неинфекционных воспалительных реакций; в то же время, отдельные значения уровня СРБ не имеют большого значения для дифференциальной диагностики острых клинических состояний.

Уровень СРБ почти не позволяет дифференцировать инфекционные и неинфекционные заболевания, а также вирусные и бактериальные инфекции. Тем не менее, уровень, превышающий 100 мг/л, указывает на бактериальную инфекцию.

Учитывая то, что белки острой фазы появляются при любом повреждении тканей, в том числе после хирургического вмешательства, они не специфичны для инфекционного процесса. Уровень этих белков обычно повышается только в начале инфекционного заболевания и нормализуется в дальнейшем, несмотря на то, что инфекция еще сохраняется. Если инфекция сопровождается выраженной лейкоцитарной реакцией, например при образовании абсцесса, уровень СРБ в сыворотке крови (в норме составляет 5 мг/л) возрастает более значительно (>200 мг/л), тогда как при вирусных инфекциях отмечается лишь умеренное его повышение (20–40 мг/л).

Коагулопатия

Коагулопатия может быть вызвана действием бактериальных токсинов, в связи с чем она является типичным симптомом тяжелых генерализованных инфекций, в частности сепсиса. Целесообразность назначения гепарина при тяжелых инфекциях до сих пор оспаривается; в любом случае, его следует назначать с большой осторожностью. К сожалению, назначение гепарина может принести больше вреда, чем пользы, чему есть яркие примеры. В настоящее время имеется возможность замещения факторов свертывания соответствующими препаратами крови и свежемороженой плазмой, что следует производить как можно

раньше, в условиях адекватного лабораторного мониторинга показателей свертывания крови.

Показатели функции печени _____

Повышение уровня параметров, отражающих функциональное состояние печени, может помимо гепатита свидетельствовать об отравлении или сепсисе. При тяжелых инфекциях эти показатели могут возрастать более чем стократно, а их последующая нормализация может занять много недель. При назначении антибиотиков следует иметь в виду, что некоторые из них (например, тетрациклин, кетоконазол, клиндамицин, сульфаниламиды) при

превышении дозировки или исходном повреждении печени могут вызывать преходящие нарушения ее функции (холестаза).

Показатели функции почек _____

Тяжелые системные инфекции вызывают нарушение функции почек, что отражается на ее показателях и является признаком нефропатии. В связи с тем, что элиминация большинства антибиотиков осуществляется почками, при снижении функции последних дозировку препаратов следует уменьшать, а некоторые препараты вообще не следует назначать в силу их нефротоксичности (например, аминогликозиды).

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

6 Диагностика инфекций при гинекологическом исследовании

Кольпоскопия

Кольпоскопия дает возможность более тщательного исследования эпителия влагалища, позволяя изучать любые «разрастания» и обнаруживать мелких паразитов. Проба с уксусной кислотой (3–5%) должна использоваться не только при осмотре влагалищной части шейки матки, но также в тех случаях, когда четкое заключение не может быть получено при осмотре вульвы (за исключением трещин). Дисплазия, в частности болезнь Боуэна, и субклинические формы ВПЧ-инфекции становятся видимыми лишь после обработки уксусной кислотой, что позволяет легко дифференцировать их с простым или склеротическим лишаем.

Определение pH выделений

(Для диапазона pH 4,0–4,7 используется специальная индикаторная бумага, Merck)

Данное исследование является частью каждого стандартного гинекологического исследования, так как позволяет получить информацию о состоянии бактериальной колонизации влагалища. Значение pH <4,5 указывает на присутствие лактобацилл, так как только они продуцируют молочную кислоту и сохраняют способность к размножению при данном значении pH. Эти бактерии представляют собой, нормальную протективную флору влагалища, которая, в зависимости от уровня эстрогенов, защищает влагалище от бактерий, попадающих из перианальной области при сильном натуживании (табл. 6.1, рис. 6.1–6.3).

Аминная проба

Капля 10% раствора хлорида калия добавляется к выделениям на тампоне или предметном стекле. Это приводит к усилению характерного для бактериального вагиноза рыбного (аминного) запаха. Однако подобный эффект может наблюдаться не во всех случаях заболевания.

Микроскопическое исследование

Для микроскопического исследования выделения наносят на предметное стекло, окрашивают, а затем исследуют под покровным стеклом в масляной среде или в растворе. Для выполнения микроскопии влажного препарата выделения перед исследованием разводят. Для забора выделений удобно использовать деревянную палочку с ватным тампоном на конце; после забора выделений их смешивают на предмет-

Таблица 6.1 Клиническая значимость различных значений pH влагалищных выделений

Диапазон pH	Значимость
pH 3,8–4,2	Большое количество лактобацилл, возможно, дрожжевая инфекция
pH 4,2–4,7	Мало лактобацилл, смешанная флора (может включать дрожжи), возможно, лейкоцитоз
pH 4,8–5,5	Подозрение на влагалищный дисбиоз (смешанная флора), бактериальный вагиноз, трихомоноз, состояние после антибиотикотерапии (когда лактобациллы отсутствуют)
pH >6,0	Атрофический вагинит, излитие околоплодных вод у беременных, у девочек до начала секреции эстрогенов; соответствует pH цервикального секрета

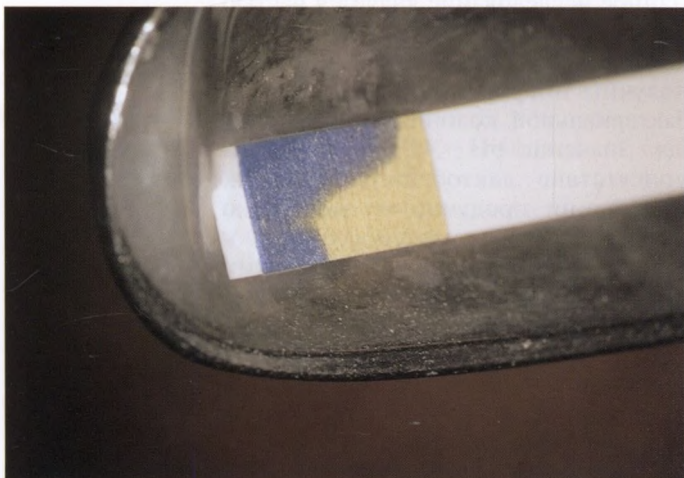
Рис. 6.1 Нормальные выделения, значение pH составляет 4,0.



Рис. 6.2 Выделения пациентки с бактериальным вагинозом, значение pH составляет 5,0.



Рис. 6.3 Амниотическая жидкость при преждевременном излитии околоплодных вод, значение pH составляет 7,0.



1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

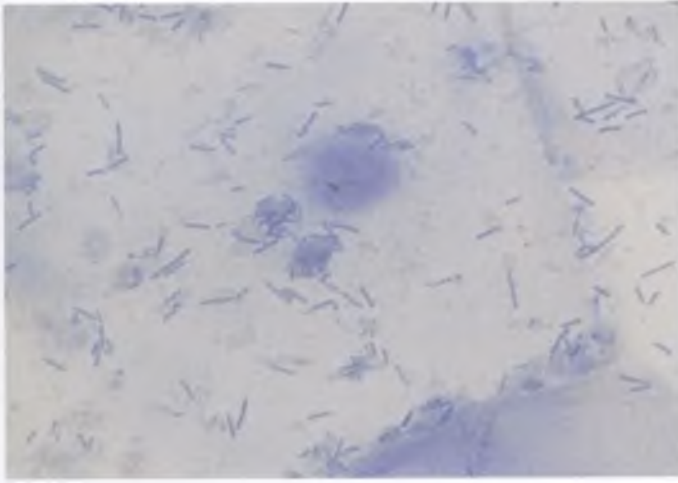


Рис. 6.4 При микроскопии влажного препарата определяется нормальная влагалищная флора, представленная лактобациллами, содержащими метиленовый синий.

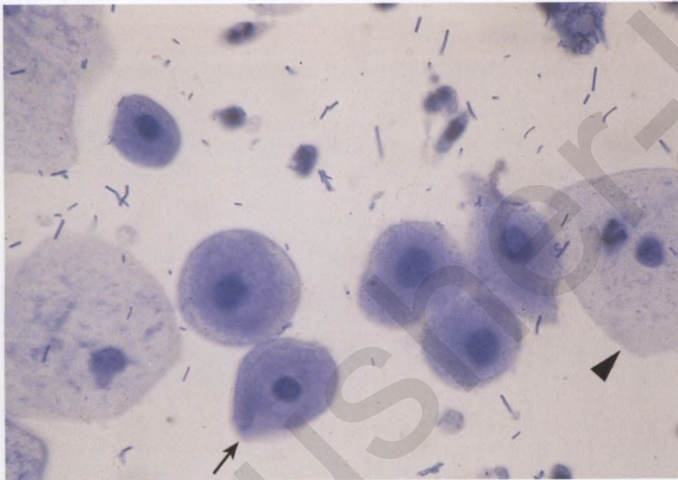


Рис. 6.5 Выделения пациентки с атрофией легкой степени, при микроскопии влажного препарата определяются парабазальные клетки (стрелка). Поверхностные клетки (головка стрелки).

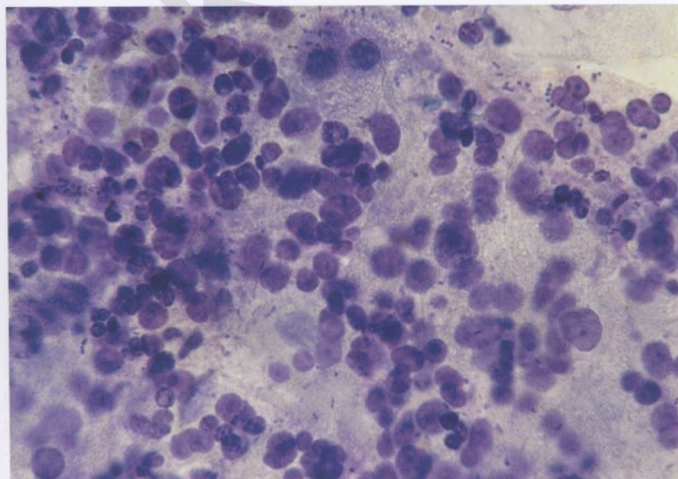


Рис. 6.6 Выделения, содержащие скопления лейкоцитов.

Рис. 6.7 Выделения пациентки с кровотечением и бактериальным вагинозом; определяются ключевые клетки (стрелка). Эритроциты имеют вид полых колец.

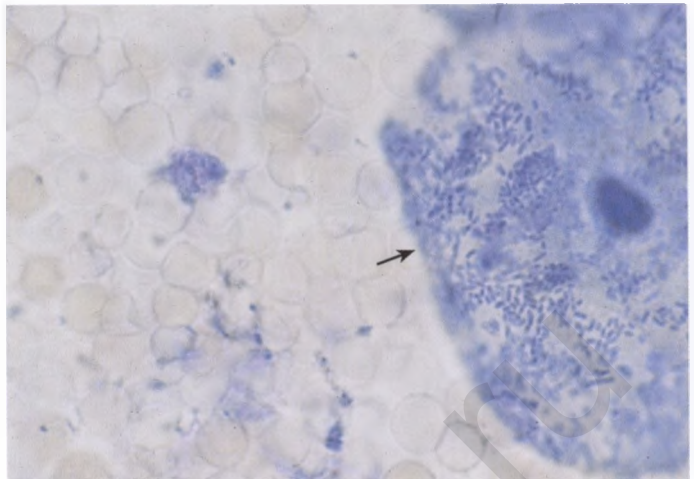


Таблица 6.2 Что может определяться при микроскопии?

Диагноз	Микроскопическая картина
Нормальная микрофлора	Крупные палочки (лактобациллы), много лактобацилл (очень низкий pH), мало лейкоцитов (20 клеток в поле зрения), зрелые эпителиальные клетки
Смешанная флора	Лактобациллы в сочетании с большим количеством мелких бактерий, различные количества лейкоцитов (имеет значение особенно во время беременности, когда даже незначительное нарушение влагалищной микрофлоры может стать причиной преждевременных родов)
Отсутствие бактериальной флоры	Например, после терапии антибиотиками
Лейкоциты	Их присутствие всегда является признаком воспаления. При отсутствии типичных патогенов (дрожжи, трихомонады) при микроскопическом исследовании следует взять мазок для культурального исследования с целью исключения стрептококков группы А или золотистого стафилококка
Трихомонады	Определяются толчкообразные движения жгутиков трихомонад (последние имеют размеры лимфоцитов) и большое количество гранулоцитов (100 клеток в поле зрения, увеличение $\times 40$) (рис. 3.5, с. 52; рис. 7.106, с. 165)
Дрожжевые клетки	Почкующиеся клетки позволяют заподозрить кандидоз, а псевдомицелий является его достоверным признаком; умеренное или большое количество лейкоцитов
Бактериальный вагиноз	Ключевые клетки (клетки эпителия, покрытые бактериями), скопления мелких бактерий, отсутствие лактобацилл, небольшое количество лейкоцитов (рис. 7.119, с. 175)
Гнойный вагинит (плазмодитарно-клеточный вагинит)	Скопления лейкоцитов (100–200 клеток в поле зрения, увеличение $\times 40$), смешанная флора, зрелые (поверхностные) и незрелые эпителиальные клетки (промежуточные клетки, отдельные парабазальные клетки) (рис. 7.110, с. 169)
Атрофический вагинит	Только незрелые эпителиальные клетки (промежуточные и в основном парабазальные клетки) или лейкоциты и незначительное количество периаанальной флоры (рис. 7.123, с. 179)

ном стекле с каплей раствора метиленового синего (0,1%). Использование метиленового синего позволяет добиться лучшего контрастирования нарушенной влагалищной микрофлоры (степень прокрашивания увеличивается при повышении pH), а легкий бактерицидный эффект препятствует контаминации раствора. Однако при подо-

зрении на трихомонадный кольпит (выделения желтого цвета) вместо метиленового синего следует использовать раствор хлорида натрия, в противном случае трихомонады слишком быстро утрачивают жизнеспособность.

Для проведения исследования достаточно обычного светового микроскопа с увеличением $\times 40$ (табл. 6.2,

рис. 6.4–6.7). Некоторые микроорганизмы (трихомонады и дрожжи) легче обнаруживаются при использовании фазово-контрастного микроскопа, однако при микроскопии бактерий, особенно при окрашенном мазке, фазово-контрастная методика не дает никаких преимуществ.

Биопсия

Биопсию следует проводить во всех случаях, когда невозможно поставить клинический или микроскопический диагноз. При этом особенно важно исключить злокачественный процесс.

Методы биопсии вульвы

Это малоинвазивное вмешательство выполняется при помощи биопсийных щипцов либо с использованием устройства для перфорационной биопсии (Stiefel Laboratories). Острый режущий

цилиндр этого устройства, продвигаемый с легким нажимом и одновременным вращением, прорезает коллагеновые волокна ретикулярного слоя кожи и приподнимает биопсируемый кусочек ткани выше уровня окружающей кожи. Затем он захватывается пинцетом и отрезается от основания (рис. 6.8а–д). Для исследования достаточно кусочка диаметром 4 мм. Оставшаяся после биопсии ранка не требует ушивания. Для остановки кровотечения рану можно промокнуть тампоном, смоченным раствором Монселя.

Для анестезии достаточно нанесения крема EMLA (лидокаин и прилокаин). Его эффект наступает не ранее чем через 30 мин. Чем глубже запланированная биопсия, тем дольше следует ожидать начала действия анестезии. При очень глубоких биопсиях (до 6 мм), у большинства пациентов достаточно ожидания продолжительностью 60 мин. Инфильтрационная анестезия лидокаином или мепивакаином должна применяться лишь при нехватке времени или еще более значительной глубине биопсии.

При взятии биопсии из влагалищного свода или влагалищной части шейки матки анестезии не требуется.



Рис. 6.8 Взятие биопсии из области вульвы:
а Положение перфорационного устройства после нанесения анестезирующего крема EMLA.



б Цилиндр устройства продвигается путем легкого надавливания с одновременным поворачиванием.



с После отведения цилиндра перфоратора биопсийный образец остается на месте.



d Биопсийный кусочек осторожно захватывают и отрезают.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15



Инфекции и их профилактика

7 Гинекологические
инфекции 100

8 Инфекционные
заболевания во время
беременности 232

9 Перинатальные
и послеродовые
инфекции 301

10 Воспаление
молочных желез 311

11 Инфекции,
передающиеся
половым путем 320

12 Гельминтозы 323

13 Инфекционные
заболевания других
отделов тела 327

14 Инфекции, возникающие
в результате умышленных
действий самих
пациентов 329

15 Профилактика
инфекций 330

7 Гинекологические инфекции

Инфекции вульвы (вульвит). Внедрение инфекции и патогенез

Вульва и в особенности вход во влагалище (преддверие) являются одними из самых чувствительных частей тела, что связано с их богатой сенсорной иннервацией. Поэтому любое изменение или воспаление в этой области сопровождается крайним дискомфортом и часто ощущается еще до того, как появляются какие-либо объективные признаки заболевания.

С одной стороны, наружные половые органы, благодаря наличию ороговевающего многослойного плоского эпителия, обладают высокой резистентностью к большинству патогенных микроорганизмов. С другой стороны, область входа во влагалище покрыта очень нежным эпителием, который может реагировать болью на простое прикосновение даже в отсутствие воспаления. Помимо этого как сама инфекция, так и лекарственные препараты, применяемые для ее лечения, могут приводить к повышению чувствительности и болезненности этой области.

Другая проблема заключается в близости анального отверстия и связанным с этим присутствием большого количества условно-патогенных микроорганизмов (кишечная флора). Эти бактерии и их метаболиты часто являются причиной неприятного запаха и, как следствие, чрезмерной гигиены половых органов. Частый туалет половых органов, даже без использования мыла, может привести к нагрубанию и сухости кожи, отдаленными последствиями чего могут явиться, напри-

мер, различные поражения кожи, более частые воспалительные процессы и аллергические реакции. Избежать этого позволяет правильный уход за кожей, в частности, использование мазей, содержащих лавандовое масло.

При рассмотрении особенностей строения вульвы и ее восприимчивости к инфекциям не следует упускать из виду свойства кожи в области анального отверстия. Исходя из этого профилактика генитальных инфекций начинается снаружи, а именно с области вульвы и анального отверстия.

Помимо кожных заболеваний и инфекций в области вульвы могут возникать различные дерматозы. Они, в свою очередь, могут способствовать развитию инфекций, могут быть приняты за инфекционный процесс либо сами являются причиной жалоб (табл. 7.1).

У некоторых пациенток лечение предполагаемой инфекции проводится в течение очень длительного времени только потому, что у них были обнаружены бактерии (например, кишечной группы) или безвредные дрожжевые грибы. По этой причине в этой главе инфекции вульвы мы рассматриваем вместе с дерматозами и другими нарушениями, за которые их нередко принимают.

Инфекции возникают преимущественно в тех случаях, когда:

► имеется повреждение кожи — вследствие полового акта, трещин (рис. 7.1), чрезмерной гигиены половых органов и расчесов, что способствует распространению патогенных микроорганизмов, например, герпесвирусов, папилломавирусов, бледной трепонемы, стрептококков группы А;



Рис. 7.1 Вульва 25-летней пациентки, жалующейся на зуд. В перианальной области – сухая кожа и трещины.

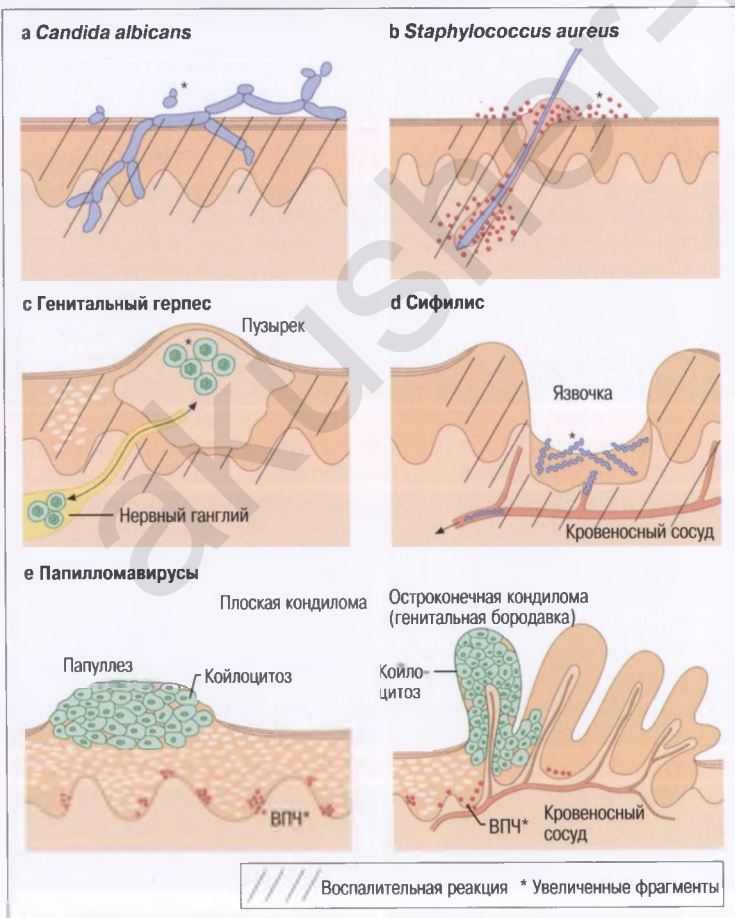


Рис. 7.2 Схематическое отображение локализации инфекционного процесса и распространения возбудителя при различных заболеваниях вульвы. Отдельные возбудители изображены в увеличенном виде. Область воспалительной реакции указана штриховкой.

Таблица 7.1 Заболевания вульвы, объединенные в соответствии с этиологией, жалобами и клинической картиной

1. Этиология	Дерматозы	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли	Искусственные повреждения и другие причины
Кандидоз Папилломы (ВПЧ). Генитальный герпес Стрептококки группы А Золотистый стафилококк Трихомониаз Плазмодитарно-клеточный вульвит Опоясывающий герпес (вирус varicella zoster) Контагиозный моллюск. Сифилис* Венерическая лимфогранулема (ВЛГ)* Шанкرويد* Болезнь «лисыих нор» (pyoderma fistulans) Фолликулярный дерматит Гидраденит Эритразма Птириаз Шистосомоз	Склерозирующий лишай Простой лишай Эрозивный плоский лишай Синдром Бехчета Дерматит при раздражении (ирритативный) Экзема Аллергические реакции Токсические реакции Обыкновенная пузырчатка ПемфигOID	Кондилома Атерома Гидраденома Фиброма	Карцинома вульвы Болезнь Педжета Меланома	Царапины Избыточная гигиена Травмы Искусственно созданные повреждения Поражения кожи Депрессия Сексуальные нарушения Конфликт с половым партнером
II. Жалобы				
Зуд	Жжение	Боль	Отсутствие жалоб	
Грибковая инфекция Склеротический лишай Простой лишай. Птириаз Экзема Сухость кожи	Генитальный герпес. Эрозивный плоский лишай. Плазмодитарно-клеточный вульвит Опоясывающий герпес Токсические реакции Стрептококки группы А Трихомониаз Дерматит при раздражении Повреждение кожи	Синдром Бехчета. Фолликулит (золотистый стафилококк) Абсцесс Травма. Болезнь «лисыих нор». Пузырчатка Фолликулярный дерматит Гидраденит Повреждение кожи	Кондиломы (ВПЧ) Эритразма Фиброма Злокачественные заболевания Возможно: искусственно созданные повреждения	
III. Клиническая картина				
Гиперемия кожи без ее возвышения	Узелки	Пустулы	Пузырьки	Язвы
Кандидоз Трихомониаз Эрозивный плоский лишай. Дерматит при раздражении Токсические реакции Плазмодитарно-клеточный вульвит Рожистое воспаление (стрептококки группы А)	Кандидоз Генитальный герпес Фолликулит Кисты сальных желез Фолликулярный дерматит Гидраденома Контагиозный моллюск	Кандидоз Генитальный герпес Фолликулит Пиодермия Ветряная оспа Опоясывающий герпес	Генитальный герпес Герпес беременных. Токсические реакции Ветряная оспа Опоясывающий герпес Пузырчатка	Генитальный герпес Синдром Бехчета Расчесы при склеротическом лишае Травматизация (при половом акте) Карцинома Сифилис Шанкرويد
IV. Побеление кожи				
Склеротический лишай Плоский лишай Витилиго Гиперкератоз				

* Инфекции, подлежащие обязательной регистрации.

Таблица 7.2 Возможности локальной терапии заболеваний вульвы

Группы лекарственных средств		Препарат
Противоинфекционные препараты	Антибиотики Противогрибковые средства Антисептики	Метронидазол, клиндамицин Нистатин, клотримазол и др. Поливидон-йод, гексетидин, декалиний хлорид, нифуратель
	Вирусостатические препараты	Ацикловир, фоскарнет, панавир (примеч. ред.)
Гормоны	Эстрогены Кортизол	Эстрогенсодержащие мази/свечи Местные формы: например, клобетазол, триамцинолон
Удаление патологического очага	Абляция	Хирургическое удаление, лазер, электрокоагуляция петлей
	Денатурация	Трихлоруксусная кислота (>50%), подофиллотоксин, алботил
Иммунологические методы	Иммуномодуляторы	Имикимод, такролимус
Средства ухода за кожей	Любриканты	Мази, содержащие лавандовое масло

- ▶ патогенными микроорганизмами инфицируются придатки кожи (железы, волосяные луковицы), например, золотистым стафилококком (фолликулит);
- ▶ вследствие застоя секрета или образования полостей (закупорка сальных или бартолиновых желез, синехии крайней плоти клитора) создаются благоприятные условия для размножения бактерий, например, золотистого стафилококка, кишечных патогенов, гонококков;
- ▶ патогенные микроорганизмы могут проникать через эпителий благодаря действию энзимов, например, *Candida albicans*, стрептококки группы А;
- ▶ патогенные микроорганизмы или их переносчики активно проникают сквозь кожный покров, например, инфекции, переносимые клещами, москитами, лобковыми вшами, шистосомоз, ползущий дерматит (блуждающие личинки).

Частый и длительный прием ванн приводит к отеку кожи, что облегчает прикрепление и проникновение патогенных микроорганизмов из перианальной области.

Возникновению и персистенции многих инфекций также способствуют состояния, ослабляющие защитные механизмы кожи или повреждающие ее, в частности аллергический дерматит, экзема, сахарный диабет, а также

механические повреждения (потертости, расчески, царапины) и скопление влаги в больших кожных складках (например, при эритразме).

Довольно распространенное ошибочное мнение о том, что правильная гигиена подразумевает частое и тщательное мытье с использованием всевозможных гигиенических средств, рекламируемых как наиболее эффективные, часто является причиной хронического зудящего вульвита. В данной ситуации типичные патогенные микроорганизмы обнаруживаются крайне редко.

После того как инфекция достигает более глубоких слоев кожи, возникают болевые ощущения, обусловленные обильной сенсорной иннервацией вульвы. Характерными признаками подобных инфекций являются гиперемия и отек (рис. 7.2).

Если никаких патогенных микроорганизмов обнаружить не удастся, диагностика может быть затруднена. В данной ситуации следует исключать такие состояния, как аллергия, экзема и другие дерматологические проблемы.

Такой симптом, как боль, может отсутствовать при поверхностных инфекциях, ограниченных слоев дермы (кондиломатоз, эритразма, разноцветный лишай). Возможно одновременное инфицирование несколькими патогенными микроорганизмами.

Уход за кожей аногенитальной области _____

Главным источником бактерий в генитальной области является анальное отверстие, что обусловлено тем, что бактерии составляют до 50% от массы экскрементов (кала). В связи с резким запахом бактериальных метаболитов любой человек, озабоченный гигиеной генитальной области, старается поддерживать ее в максимально возможной чистоте. В случае чувствительной кожи это может легко привести к повреждению кожи, что, в свою очередь, будет способствовать росту бактерий.

Для ухода за кожей в области анального отверстия рекомендуется смазывать анус перед актом дефекации средствами, содержащими лавандовое масло. Это не только облегчает процесс дефекации и предотвращает повреждение ануса, но и уменьшает количество бактерий, колонизирующих кожу.

Смазывание вульвы и входа во влагалище перед половым актом средствами, имеющими в своем составе лавандовое масло, предотвращает повреждение кожи при наличии предрасположенности к этому, в результате чего снижается частота развития инфекций. (**Внимание:** масло вызывает повреждение латексных презервативов.)

Вульвиты грибковой этиологии

Дрожжевые грибы являются самой частой причиной воспаления наружных половых органов. По этой причине грибковую инфекцию всегда следует иметь в виду при наличии соответствующих жалоб и исключать как фактор, способствующий возникновению инфекций другой этиологии.

Кандидоз _____

Частота, возбудитель, пути передачи и факторы риска. Вульвит грибковой этиологии является самой частой инфекцией, сопровождающейся воспа-

лительной реакцией в области вульвы. У большинства пациентов возбудителем является *Candida albicans* (>90%) и лишь очень редко *C. tropicalis*, *C. crusei* или другие представители этого рода. Заболевание может возникать у 5–10% пациентов с гинекологической патологией. У некоторых женщин манифестация кандидоза наблюдается редко, тогда как у остальных пациенток заболевание довольно часто протекает с выраженными симптомами.

Возбудитель инфекции *Candida albicans* распространен очень широко. Грибы попадают в организм вместе с пищевыми продуктами или при контакте с больными или инфицированными людьми. Таким образом, почти у 50% взрослых людей *Candida albicans* колонизирует ротовую полость и кишечник.

Известны некоторые факторы, способствующие развитию кандидозной инфекции, например, сахарный диабет, терапия антибиотиками, прием высоких доз эстрогенов и угнетение иммунитета. Однако большинство женщин, страдающих рецидивирующей кандидозной инфекцией, не имеют ни одного из известных факторов риска.

Развитию грибковых инфекций способствуют повреждения кожи (рис. 7.1). С другой стороны, колонии грибов обнаруживаются при различных формах дерматитов и в этом случае являются не единственной причиной имеющихся жалоб.

Симптомы. Основным симптомом является зуд; если имеется только чувство жжения, грибковая инфекция может быть исключена. Боль возникает лишь в случае крайне выраженного кандидоза. Некоторые пациентки предъявляют жалобы только на выделения, что указывает на то, что инфекционный процесс ограничен влагалищем.

Клиническая картина. Гиперемия и отечность влагалища в сочетании с хлопьевидными творожистыми выделениями (рис. 7.3) являются на-



Рис. 7.3 Вульвит с хлопьевидными выделениями, вызванный *Candida albicans*, у пациентки 43 лет.



Рис. 7.4 Вульвит с узелками, вызванный *Candida albicans*, у пациентки 40 лет.

столько характерными симптомами, что клиническую картину кандидозного вульвита трудно принять за картину вульвита любой другой этиологии. Диагностика затрудняется тем, что заболевание может проявляться гиперемией и мелкими узелками (рис. 7.4), гиперемией и пустулами (рис. 7.5) или даже пустулами без гиперемии (рис. 7.6). Диагностика кандидоза облегчается, если в области вульвы выявляется сухая гиперемия (рис. 7.7), или отчетливые белые налеты (рис. 7.8), или крошечные кольцевидные элементы (остатки пустул) в области входа во влагалище. При грибковой инфекции пустулы сохраняются в течение многих дней, что отличает их от пустул при герпес-вирусной инфекции. Распространенная гиперемия с неровными границами (рис. 7.9) является проявлением тяжелого кандидоза, нередко возникающего на фоне системного заболевания, например, сахарного диабета.

Диагностика

► **Микроскопия.** Наиболее результативным методом диагностики кандидоза является микроскопия влагалищных выделений. При помощи деревянной палочки небольшое количество выделений (включая крошковидные или хлопьевидные, если это возможно) либо соскоб из пустул или узелков смешивается с каплей 0,1% раствора метиленового синего, после чего препарат исследуется под микроскопом на предмет наличия грибковых элементов.

В связи с неоднородным характером распределения дрожжевых клеток для изготовления микроскопического препарата лучше использовать хлопья выделений, которые затем гомогенизируются в растворе метиленового синего. Эти хлопья представляют собой слущенные эпителиальные клетки, объединенные между собой продолгова-



Рис. 7.5 Вульвит с пустулами и выраженной гиперемией, вызванный *Candida albicans*, у пациентки 46 лет.



Рис. 7.6 Вульвит с пустулами и лишь незначительной гиперемией, вызванный *Candida albicans*, у пациентки 34 лет.



Рис. 7.7 Сухой вульвит, вызванный *Candida albicans*, у пациентки 43 лет.



Рис. 7.8 Вульвит с мелкими белыми узелками поблизости от входа во влагалище, вызванный *Candida albicans*.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15



Рис. 7.9 Тяжелый хронический вульвит, вызванный *Candida albicans*, у пациентки 54 лет, страдающей сахарным диабетом.

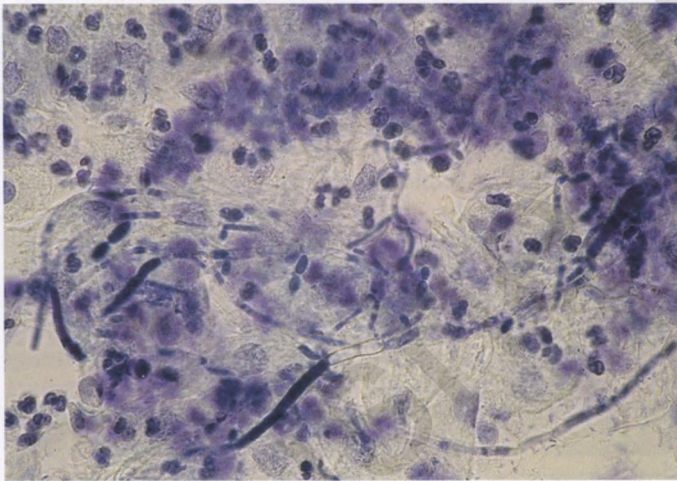


Рис. 7.10 Микроскопическая картина выраженного кандидоза, на которой обнаруживаются псевдомицелии и многочисленные лейкоциты. Выделения окрашены 0,1% раствором метиленового синего.

тыми, адгезивными дрожжевыми элементами (псевдомицелии).

Некоторые исследователи рекомендуют использовать 10% раствор калия хлорида для растворения эпителиальных клеток, однако это вряд ли необходимо при проведении исследования в области гениталий. Препарат не окрашивается, так как в этом случае при исследовании под фазово-контрастным микроскопом обнаружение дрожжевых клеток облегчается.

При обнаружении типичных псевдомицелиев (древовидные скопления продолговатых дрожжевых клеток, соединенных между собой тонкими перемычками; рис. 7.10 и 3.1, с. 48),

диагноз кандидоза подтверждается, и необходимость в проведении дальнейших диагностических мероприятий отпадает. Обнаруженный при микроскопии псевдомицелий считается практически абсолютным диагностическим признаком кандидоза. Иногда эти характерные грибковые элементы легче обнаружить в мазках из влагалища.

Наиболее чувствительным методом диагностики кандидоза является флуоресцентная микроскопия. После добавления к материалу флуоресцентного красителя, который специфически связывается со стенками дрожжевых клеток, между клетками эпителия мо-

гут быть обнаружены отдельные почкующиеся клетки.

В отсутствие лейкоцитов наличие большого количества мелких почкующихся клеток позволяет заподозрить колонизацию грибами *Candida glabrata*, тогда как достаточно крупные, продолговатые почкующиеся клетки указывают на колонизацию дрожжами семейства *Saccharomyces*.



Рис. 7.11 Явный гиперкератоз у пациентки 32 лет, который на гистологическом препарате был расценен как кандидоз.

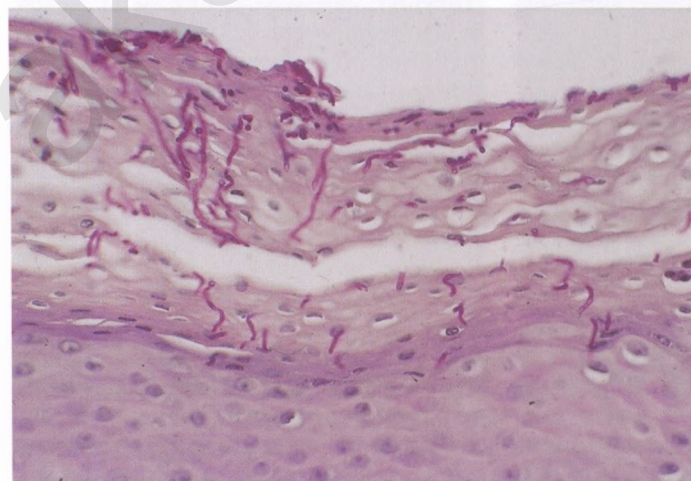


Рис. 7.12 Гистологический препарат, взятый из области кожи, изображенной на рисунке 7.11. На окрашенном реактивом PAS (периодная кислота + реактив Шиффа) поперечном срезе легко обнаруживается инвазия эпителия гифами грибов.

► **Культуральное исследование.** Материал, полученный при помощи ватного тампона и используемый для приготовления влажного (нативного) препарата, может быть нанесен на агар Сабуро либо смыт в ванночке, заполненной раствором Сабуро (см. табл. 3.1, с. 25).

При взятии мазков с сухой поверхности вульвы, ватный тампон следует предварительно смочить, чтобы придать ему абсорбирующие свойства. Тампон можно увлажнить, кратковременно введя его во влагалище либо погрузив в культуральную среду или даже в водопроводную воду.

Проведение культурального исследования требуется при наличии у пациента жалоб и клинических признаков, указывающих на грибковую инфекцию, когда грибковые элементы не обнаруживаются при микроскопическом исследовании. Культуральное исследование также показано для дифференцировки патогенных и непатогенных дрожжевых грибов (например, *Saccharomyces cerevisiae*, пекарские или пивные дрожжи) в случаях, когда при микроскопии выявляются только почкующиеся клетки (но не псевдомицелий).

Определение резистентности дрожжевых грибов не входит в комплекс стандартных диагностических мероприятий.

	Покраснение эпителия	Папулы, пустулы, узелки	Нормальный эпителий	Белый эпителий
Инфекция	Кандидоз. Трихомоноз. Стрептококки группы А. Гнойный вульвовагинит. Паховая эпидермофития, Эритразма	Генитальный герпес. Опоясывающий герпес. Стафилодерма. Фолликулит. Пиодермия. Кондиломы Контагиозный моллюск	Глистная инвазия	
Дерматоз	Эрозивный плоский лишай. Псориаз. Экзема. Дерматит при раздражении. Лекарственный дерматит в виде локальной сыпи. Токсические реакции.	Болезнь Бехчета. Пемфигус.		Склеротический лишай. Витилиго. Гиперкератоз.
Другие причины	Вестибулит. Атрофия.	Травматизация. Царапины. Кисты сальных желез.	Избыточная гигиена. Повреждение кожи	Простой лишай
Дисплазия		Болезнь Боуена. Карцинома. Болезнь Педжета.		

Рис. 7.13. Дифференциальная диагностика кандидозного вульвовагинита.

- **Биопсия.** В случаях неубедительного диагноза (например, наличие гиперкератоза, липких выделений, покрасневших стенок влагалища, узелков неясной этиологии) помощь может оказать биопсия (методику см. в главе 6). На рисунке 7.11 изображена клиническая картина кандидоза, а на рисунке 7.12 – соответствующие этой картине данные гистологического исследования. Гистологический препарат (окрашенный перйодной кислотой + реактив Шиффа, PAS) довольно наглядно показывает, что грибы способны проникать сквозь эпителий и не всегда остаются на его поверхности, где с ними легче бороться.
- **Серологическое исследование.** Данный метод исследования не имеет значения при генитальном кандидозе (только при системной инфекции, особенно у пациентов с угнетением иммунитета).

Дифференциальная диагностика (рис. 7.13). Помимо других инфекций кандидоз следует дифференцировать с рядом дерматозов. Грибковая инфекция нередко существует в сочетании с дерматозом, представляя в этом случае дополнительную нагрузку для поврежденной кожи:

- фолликулит (*Staphylococcus aureus*);
- генитальный герпес, если преобладающим симптомом является жжение, а различные стадии герпеса (везикулы, пустулы, эрозии) имеют малую продолжительность, существуя от нескольких часов до нескольких дней;
- паховая эпидермофития (вызываемая дерматофитами);
- инфекция, вызванная стрептококками группы А;
- инфекция, вызванная папилломавирусами (не дают какой-либо симптоматики);
- экзема (контактный дерматит/аллергия);

- ▶ обычный псориаз;
- ▶ эрозивный плоский лишай;
- ▶ простой хронический лишай (ограниченный нейродерматит);
- ▶ инвазия острицами перианальной области (вызывают зуд);
- ▶ боуеноподобный папулез (легко идентифицируется при помощи теста с уксусной кислотой).

Терапия. Терапия зависит от тяжести заболевания, анамнеза и состояния пациента. Дрожжевая инфекция обычно не представляет угрозы для жизни лиц с нормальным состоянием иммунитета, скорее являясь причиной беспокойства для них. В связи с этим терапия проводится при возникновении воспалительных явлений с соответствующими жалобами, при беременности и при угнетении иммунитета. Примерно у 15% женщин, предъявляющих жалобы, при культуральном исследовании отделяемого из влагалища обнаруживаются небольшие количества *Candida albicans*.

Как показано на рисунке 7.12, дрожжи могут проникать внутрь эпителия даже при нормальном состоянии иммунитета, поэтому они не всегда легко удаляются при смывании. При нормальном функционировании иммунной системы противогрибковые препараты быстро приносят облегчение.

Терапия редко рецидивирующей грибковой инфекции

В данной ситуации терапия обычно не представляет проблем. Стандартом является местная терапия коротким курсом, которая всегда должна представлять собой комбинацию крема для наружного применения и влагалищных таблеток/свечей для интравагинального введения. В прошлом стандартом считалась терапия продолжительностью несколько дней (5 дней), однако в настоящее время все большую популярность приобретают более короткие курсы лечения (1–3 дня). Простое увеличение концентрации ак-

тивного вещества в препарате позволяет получить аналогичный лечебный эффект при менее продолжительной терапии, которая более положительно воспринимается пациентами.

Еще одним вариантом лечения является однократный прием перорального препарата. Преимуществом перорального пути введения является возможность воздействия препарата на участки, недоступные для местных лекарственных форм. Кроме того, пероральные формы могут применяться во время менструации.

Противогрибковые препараты (см. табл. 4.7).

Терапия хронического рецидивирующего кандидоза

При лечении часто возникающих грибковых инфекций, которые в силу неэффективности терапии или реинфекции (рецидива) могут возникать чаще 4 раз в год (или с частотой до 1 раза каждые 3–4 недели), требуется иной подход. Следует определить причину рецидивов и факторы, способствующие повторному возникновению грибковой инфекции, так как не исключено, что последняя может оказаться всего лишь суперинфекцией. Кроме того, следует иметь в виду, что не всякий зуд обусловлен грибами и что грибы, обнаруженные при культуральном исследовании, могут оказаться безвредными колонизирующими микроорганизмами.

Подходы к терапии рецидивирующего кандидозного вульвита

- ▶ Определение вида *Candida*: наиболее тяжелые симптомы вызываются *C. albicans*.
- ▶ Исключение способствующих факторов: сахарный диабет, угнетение иммунитета в результате лекарственной терапии или ВИЧ-инфекции (эти факторы встречаются редко).
- ▶ Оценка состояния эпителия вульвы, особенно в перианальной области: поражения кожи, сухость, трещины

генитальной области, грубый эпителий, анальные трещины и геморрой (эти факторы относятся к часто встречающимся).

- ▶ Исследование мазков из ануса и ротовой полости для определения степени колонизации пациента грибами и выявления потенциальных источников инфицирования.
- ▶ Обследование и параллельное лечение полового партнера пациентки: мазки с поверхности пениса, из ротовой полости, с кожи конечностей (частый способствующий фактор).
- ▶ Консультирование по вопросам личной и сексуальной гигиены, включая сбор информации о симптоматике у полового партнера (частый способствующий фактор).
- ▶ Выяснение пищевых пристрастий пациентки: сладости и диета, богатая углеводами, способствуют росту грибов в кишечнике, что может опосредованно увеличить количество грибов, попадающих из ануса в область вульвы (менее значимый способствующий фактор).
- ▶ Прекращение приема ингибиторов овуляции не рекомендуется, так как теория о том, что относительно низкий уровень эстрогенов способствует развитию кандидоза, не подтверждена. Более того, при высоком уровне эстрогенов во влагалище создается среда, богатая питательными веществами и сахарами, способствующая росту грибов (в отсутствие эстрогенного влияния вероятность развития кандидоза в области гениталий крайне мала).

Возможности терапии часто рецидивирующей инфекции *Candida albicans*

- ▶ Использование системных противогрибковых препаратов, например, флуконазола. Подтверждена эффективность следующего терапевтического подхода: применяется флуконазол (таблетки по 100 мг, по 2 таблетки 2 раза в день); первая доза принимается сразу же, вторая — через неделю; через 2 нед. после второй дозы проводится культуральное

исследование для исключения присутствия *Candida* во влагалище, еще через 4 нед. принимается третья доза и через 8 нед. — четвертая. Также следует провести лечение партнера (однократный или двукратный прием пероральной дозы).

- ▶ Комбинация системных и местных противогрибковых препаратов, напр. флуконазол + сертаконазол (Залаин). Высокая эффективность таких схем обусловлена созданием максимальной концентрации противогрибковых препаратов в очаге инфекции.
- ▶ Избегать применения мыла и других гигиенических средств, способных раздражать кожу, даже если они рекламируются как особенно щадящие (грибы, обнаруженные при культуральном исследовании, могут свидетельствовать о вторичной колонизации).
- ▶ Уменьшение частоты водных процедур и обработка кожи перианальной области мазями, содержащими лавандовое масло (смазывание кожи и защита ануса перед актом дефекации).
- ▶ Регулярная гигиена вульвы с использованием средств, содержащих лавандовое масло, после каждой водной процедуры.
- ▶ Проведение локальной или системной пероральной терапии (например, флуконазолом или итраконазолом) полового партнера. Помимо терапевтических мероприятий партнер также должен регулярно осуществлять гигиену кожи (например, смазывание полового члена и анальной области мазями, содержащими лавандовое масло).
- ▶ Смазывание кожи половых органов перед половым актом (с целью предотвращения образования микротрещин).
- ▶ Эрадикация грибковой инфекции путем одновременной терапии нистатином: санация ротовой полости (жевательные таблетки), кишечника (таблетки, покрытые оболочкой, по 2 табл. 4 раза в день) и местная терапия (вульва и влагалище) в течение 20 дней (в настоящее время для местной терапии предпочтительно назначение

современных противогрибковых препаратов, таких как сертраконазол, эконазол и др.). Для санации кишечника требуется прием не менее 3 г нистатина в сутки (принимать по возможности в виде порошка); однако успех терапии ограничивается частым реинфицированием, происходящим вследствие попадания в кишечник экзогенных грибов.

Терапевтический подход в случае неэффективности лечения

- ▶ При ухудшении симптоматики на фоне терапии следует рассмотреть возможность наличия у пациентки непереносимости мазевой основы противогрибкового препарата или аллергии на него (см. также Ирритативный вульвит в этой главе далее).
- ▶ Многие кремы и средства для ухода за кожей содержат эмульгаторы и консерванты, которые при длительном применении могут вызывать аллергию.
- ▶ Смена препарата или переход на пероральную терапию. Назначается короткий курс кортизонсодержащего крема с последующим периодическим смазыванием мазями на основе лавандового масла, не содержащими эмульгаторов и консервантов.
- ▶ При отсутствии хронического кандидоза: *C. albicans* может вторично колонизировать кожу в местах ее поражения вследствие избыточного мытья или трения (простой лишай).
- ▶ В случае дерматоза: псориаз, например, при возникновении его в области гениталий (рис. 7.93, с. 156), может отличаться от псориаза типичной локализацией.
- ▶ При отсутствии убедительных данных, для исключения дерматоза проводится биопсия.

Инфекции, вызываемые другими грибами

Другие виды дрожжевых грибов (см. табл. 1.2) имеют минимальное клиническое значение.

Candida glabrata (ранее: *Torulopsis glabrata*)

Грибы этого вида образуют только почкующиеся клетки. Они почти всегда являются безвредными колонизирующими микроорганизмами. *C. glabrata*, которая в большей степени поражает влагалище, чем вульву, часто обнаруживается вместе с *C. albicans*, и некоторые ее штаммы могут сохраняться после терапии, вследствие чего результаты культурального исследования будут оставаться положительными.

Типичным признаком колонизации *C. glabrata* является обнаружение большого количества мелких почкующихся клеток при микроскопии нативного препарата в отсутствие признаков воспалительной реакции (незначительное количество лейкоцитов) либо отсутствие у пациентов клинической симптоматики несмотря на положительные результаты культурального исследования. Если при возникновении клинических симптомов культурального исследование выявляет только *C. glabrata*, следует искать другие причины данного состояния.

Традиционные противогрибковые препараты являются малоэффективными против *C. glabrata*, поэтому попытки увеличения их дозировки с целью элиминации этого вида дрожжевых грибов нерациональны.

При сочетании с хроническими системными заболеваниями и угнетением иммунитета *C. glabrata* могут обнаруживаться при культуральном исследовании крови.

Дерматофиты (паховая эпидермофития)

Эта грибковая инфекция известна также как краевая эпидермофития, паховый стригущий лишай и паховый зуд. В отличие от дрожжевых грибов, которые предпочитают теплые, влажные участки тела, дерматофиты обычно инфицируют участки сухой кожи. Эпидермофития редко поражает область гениталий и если возникает, то обычно локализуется в перивульварной области.



Рис. 7.14 Паховая эпидермофития, вызванная дерматофитом *Trichophyton rubrum*, локализуемая преимущественно в перивульварной области; область поражения характеризуется четкими границами. (Фотография представлена доктором S.A.Qadripur, кафедра дерматологии, Университетская клиника, Геттинген, Германия.)

Возбудитель. Обычно *Trichophyton rubrum*.

Клиническая картина. Патологические элементы имеют вид округлых, уплощенных, красноватых очагов воспаления, имеющих четкие границы. Инфекция сопровождается сильным зудом и характеризуется быстрым распространением (рис. 7.14).

Диагностика:

- ▶ **Клиническая картина.** Красные бляшки с четкими границами.
- ▶ **Микроскопия.** Мицелий, образующий древообразные ответвления, с истинными бифуркациями и перегородками.
- ▶ **Культуральное исследование.**

Дифференциальная диагностика:

- ▶ кандидоз;
- ▶ эритразма;
- ▶ экзема;
- ▶ псориаз.

Терапия. Препараты имидазола (с. 79).

Вульвиты бактериальной этиологии _____

Вследствие близкого расположения ануса в мазках отделяемого влагалища может быть выявлено большое количество различных бактерий. Однако в боль-

шинстве случаев эти бактерии принадлежат к кишечной группе и являются лишь контаминирующими или колонизирующими микроорганизмами.

Наиболее клинически значимыми бактериями, способными вызывать инфекцию и воспаление кожи вульвы, являются *Staphylococcus aureus* и стрептококки группы А. Инфекции, вызванные этими бактериями, могут иметь разнообразную клиническую картину.

Пиодермия вульвы и перивульварной области _____

Пиодермия, или гнойная инфекция кожи, вызывается гноеродными бактериями. Формами пиодермии являются:

- ▶ фолликулит (*S. aureus*);
- ▶ фурункулы и карбункулы (*S. aureus*);
- ▶ контагиозное импетиго (стрептококки группы А, иногда *S. aureus*);
- ▶ вульвит в юном возрасте (стрептококки группы А);
- ▶ рожистое воспаление (стрептококки группы А).

Инфекции, вызываемые золотистым стафилококком _____

Фолликулит

Инфекция волосяных фолликулов, вызываемая *S. aureus*. Заболевание



Рис. 7.15 Пустулезный вульвит, вызванный *Staphylococcus aureus*, у пациентки 24 лет.



Рис. 7.16 Та же пациентка, что на рисунке 7.15; пустулы показаны при большем увеличении.



Рис. 7.17 Пустулезный вульвит, вызванный *Staphylococcus aureus*; четко видна связь пустул с волосяными фолликулами.



Рис. 7.18 Пустулы в области сальных желез при вульвите, вызванном *Staphylococcus aureus*.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15



Рис. 7.19 Небольшой абсцесс вульвы, вызванный *Staphylococcus aureus*, у пациентки 45 лет.



Рис. 7.20 Абсцесс правой большой губы, вызванный *Staphylococcus aureus*.

легко диагностируется при кольпоскопии, которая показывает воспалительный процесс (узелки, пустулы) в области волосяных фолликулов (рис. 7.15–7.17).

Возбудитель. *S. aureus*.

Диагностика. Характерные клинические проявления и выявление *S. aureus* при культуральном исследовании.

Терапия. Длительность терапии антибиотиками должна составлять 5 дней. При отсутствии антибиотикограммы используются цефалоспорины второго поколения; при наличии антибиотикограммы и соответствующей чувствительности бактерий могут применяться амоксициллин или другие антибиотики. На ранней стадии инфекции возможна местная терапия с использованием крема, содержащего поливидон-йод.

Дифференциальный диагноз:

- ▶ Пустулезный вульвит, вызванный *Candida albicans* (пустулы локализуются за пределами волосяных фолликулов; см. рис. 7.4–7.6, с. 105–106).
- ▶ Генитальный герпес (быстрое течение стадий с образованием пузырьков и язвочек при первичной инфекции (см. рис. 7.31–7.38, с. 123–124); либо единичный участок преходящего скопления пузырьков и пустул в случае рецидива (см. рис. 7.42, с. 128)).
- ▶ Контагиозный моллюск (см. рис. 7.51); легко обнаруживается при кольпоскопии.

Фурункул/карбункул

Эта инфекция происходит из волосяных фолликулов или сальных желез (рис. 7.18, 7.19) и сопровождается центральным некролизом более глубоких тканей, вызывается *S. aureus* (рис. 7.20, 7.21). Инфицирование обычно происходит контактным путем, чему способ-



Рис. 7.21 Разрез абсцесса, изображенного на рисунке 7.20, с установленным после вскрытия абсцесса дренажом.



Рис. 7.22 Вульвит, вызванный стрептококками группы А, у девочки 6 лет. Эта форма вульвита характерна для детей. Передача возбудителя скорее всего происходит вследствие переноса его в область гениталий из носоглоточной области, которая часто колонизирована данным патогенным микроорганизмом.

Рис. 7.23 Крупный абсцесс правой большой половой губы у девочки 6 лет.



ствует недостаточная гигиена, хотя возможно участие таких факторов, как системные заболевания и угнетение иммунитета. Карбункул является наиболее

тяжелой формой этой инфекции и всегда протекает очень болезненно, что связано с быстрым увеличением его размеров и выраженной воспалительной ре-

акцией. Заболевание может также возникать у юных девочек (рис. 7.23).

Возбудитель. *S. aureus*.

Терапия. После местной анестезии кожи с использованием крема ELMA (содержит местный анестетик лигнокаин. — *Примеч. пер.*) через 30 мин (когда наступит действие крема) абсцесс вскрывается колотым надрезом (рис. 7.21). После этого кожа обрабатывается поливидон-йод-содержащей мазью (Бетадин). Необходимость в назначении пероральных антибиотиков возникает редко.

Инфекции, вызванные стрептококками группы А

Вульвит

Возбудитель. β -гемолитические стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*).

Передача возбудителя и патогенез. Возникновению инфекции способствуют недостаточная гигиена и механическое раздражение кожи, особенно в отсутствие эстрогенного влияния и лактобациллярной флоры. Перенос возбудителя в область вульвы происходит контактным путем, с пальцев или из ротовой полости (орально-вульварная инфекция) и возникает обычно у девочек препубертатного возраста (рис. 7.22). В последнее время все чаще это заболевание выявляется у женщин, в данном случае оно, вероятно, является последствием орально-генитальных половых контактов.

Клиническая картина. Диффузная гиперемия, которая распространяется на значительную площадь (рис. 7.24, 7.25 и 7.27), сопровождается выделениями с большим содержанием лейкоцитов (рис. 7.28) и часто сочетается с поражением перианальной области. Часто возникает в семьях, имеющих детей.

Это заболевание типично для девушек препубертатного возраста и является единственной формой тяжелого вульвита, которая может у них возникать. Иногда вульвит сопровождается

появлением беловатого налета с неровными очертаниями (слушивающиеся эпителиальные клетки) и красных узелков (рис. 7.22, 7.26), в связи с чем заболевание нередко воспринимается как грибковая инфекция, что задерживает начало адекватной терапии. При наличии выраженного воспаления и боли может возникнуть ишурия. В семьях, имеющих факторы риска, заболевание может возникать повторно.

Распространенное воспаление с гиперемией, достигающее анальной области, и отсутствие патогенного возбудителя при микроскопическом исследовании являются типичными признаками инфекции, вызванной стрептококками группы А (рис. 7.27), либо позволяют заподозрить ее.

Диагностика:

- ▶ **Микроскопия.** При исследовании нативного препарата с 0,1% раствором метиленового синего обнаруживается большое количество гранулоцитов и кокков (рис. 7.28).
- ▶ **Культуральное исследование.**
- ▶ **Антибиотикограмма** (обычно не требуется в связи с редкой резистентностью к антибиотикам).

Терапия. Пенициллин, амоксициллин или цефалоспорины в течение 10 дней.

Дифференциальный диагноз. Кандидоз, плазмочитарно-клеточный вульвит, трихомоноз, атрофический вагинит.

Особые факторы риска. Генерализация инфекции и передача ее окружающим представляют особую опасность для беременных женщин, что связано с риском развития пуэрперального сепсиса (с. 302).

Инфекции, вызванные стрептококками группы А, являются наиболее опасными бактериальными инфекциями генитальной области.

Контагиозное импетиго

Эта кожная инфекция, вызываемая стрептококками группы А, почти ис-

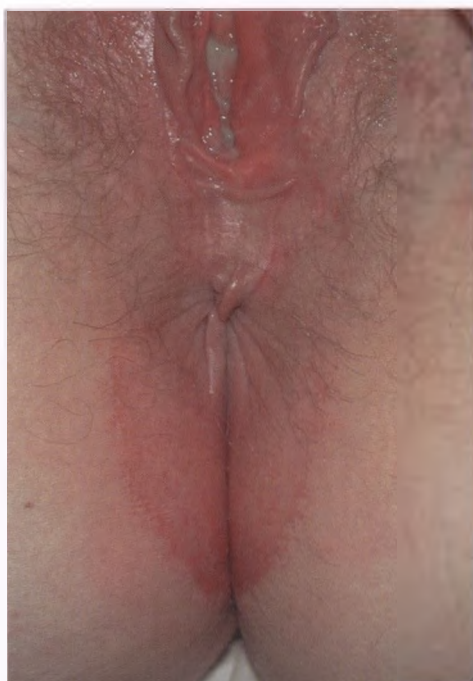


Рис. 7.24 Рецидивирующий вульвовагинит с периаанальным дерматитом, вызванный стрептококками группы А у женщины 30 лет, имеющей двоих детей.

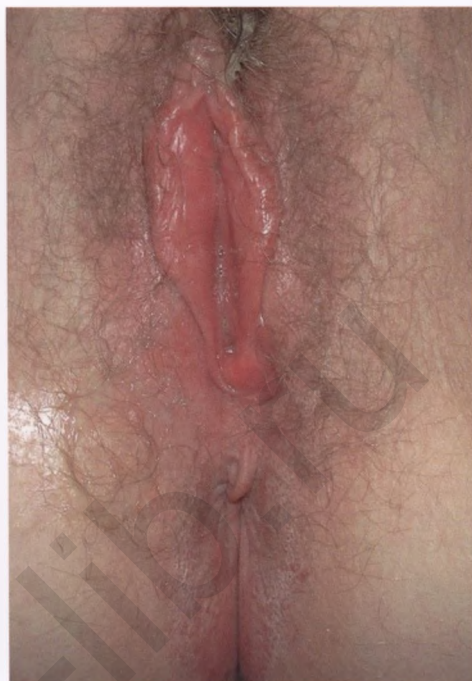


Рис. 7.25 Та же пациентка, что на рисунке 7.24, после 10 дней терапии амоксициллином.



Рис. 7.26 Периаанальный дерматит при вульвите, вызванном стрептококками группы А, у 3-летней девочки.



Рис. 7.27 Выраженный вульвит, вызванный стрептококками группы А, у женщины 38 лет.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

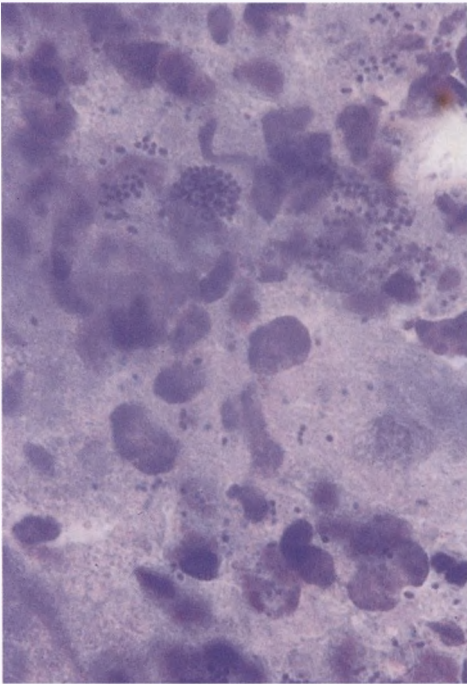


Рис. 7.28 Микроскопическая картина вульвита, вызванного стрептококками группы А, у девочки 6 лет. В материале мазка, взятого с области вульвы и окрашенного метиленовым синим, обнаруживаются многочисленные кокки и скопления гранулоцитов.



Рис. 7.29 Пиодермия пальца у пациентки 58 лет, также страдающей недомоганием, дерматитом и вульвитом, вызванными стрептококками группы А.

ключительно возникает у детей и редко — у женщин.

Стрептококки группы А являются одними из самых опасных патогенных бактерий, обнаруживаемых в генитальной области, что усугубляется постоянно существующим риском занесения этих патогенов с других частей тела, особенно при инфицировании пальцев (рис. 7.29).

Рожистое воспаление

Клиническая картина. Эта острая, поверхностная инфекция кожи вызывается стрептококками группы А и, что реже, стрептококками группы G. Внедрение этих патогенных микроорганизмов обычно происходит через мелкие повреждения кожи. Помимо поверхностной, ограниченной болез-

ненной гиперемии участков кожи (рис. 7.30) инфекция проявляется увеличением размеров регионарных лимфатических узлов, так как распространяется по лимфатическим сосудам. Могут наблюдаться лихорадка, недомогание, потрясающий озноб.

Диагностика. В связи с тем, что с поверхности кожи возбудителя выделить не удастся, диагноз ставится на основании клинической картины. Некоторое диагностическое значение может иметь обнаружение стрептококков группы А в носоглотке или в области гениталий.

Терапия. Пероральный прием пенициллина (феноксиметилпенициллина. — *Примеч. пер.*) в течение 10 дней либо цефалоспоринов или макролидов в качестве альтернативы.



Рис. 7.30 Рожистое воспаление кожи левого бедра (вызванное стрептококками группы А) после вульваэктомии и хронического лимфостаза.

Вульвит, вызываемый вирусами

Генитальный герпес

Генитальный герпес является одной из самых частых инфекций области гениталий. Первичное инфицирование вирусом простого герпеса происходит половым путем. При отсутствии иммунитета к вирусу простого герпеса сформировавшегося, например, после предшествующей оральной инфекции, заболевание протекает тяжело. Рецидивы протекают значительно легче, однако вследствие их частоты могут доставлять пациенту много беспокойства. При инфицировании новорожденных вирусом простого герпеса у них может развиваться фатальная инфекция.

Клиническая картина варьирует от бессимптомного вирусывыделения до состояния, характеризующегося сначала жгучей болью, а затем очень болезненным, фебрильным вульви-

том, вагинитом и цервицитом. Кроме того, может возникать боль внизу живота, напоминающая таковую при воспалительных заболеваниях органов малого таза. Степень дискомфорта, сопровождающего рецидивы, зависит от их частоты и выраженности локальной воспалительной реакции. Раннее начало терапии позволяет снизить частоту обострений и предотвратить воспаление. Однако в связи с тем, что частота и клиническая симптоматика рецидивов отличаются крайней вариабельностью, многие обострения герпетической инфекции протекают незамеченными. С другой стороны, лечение язв предположительно герпетической этиологии может не давать положительных результатов, что вызовет сомнения относительно эффективности проводимой терапии.

Возбудитель. Генитальный герпес вызывается двумя патогенными герпес-вирусами. Это вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) и вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Геном вируса состоит из единственной молекулы линейной двухцепочечной ДНК. Она окружена нуклеокапсидом, который, в свою очередь, свободно располагается внутри оболочки, состоящей из двух слоев липидов. Между нуклеокапсидом и оболочкой располагается слой аморфного материала. Нуклеотидные последовательности геномов ВПГ-1 и ВПГ-2 гомологичны примерно на 50%. При серологическом исследовании вирусы могут различаться между собой при помощи специфических моноклональных антител против различных антигенов нуклеокапсида, и в особенности антигенов оболочки. Человеческий организм является единственным естественным резервуаром для этих вирусов. ВПГ-1 считается оральным типом вируса, который обнаруживается почти исключительно за пределами области гениталий, а ВПГ-2 – генитальным типом вируса.

Передача возбудителя и вирулентность. Вирус передается контактным путем (прямая контактная инфекция). Пере-

дача вируса через предметы (непрямая контактная инфекция) происходит редко, что объясняется низкой устойчивостью вируса во внешней среде. Тем не менее, в некоторых случаях это возможно.

Входными воротами являются слизистая оболочка или небольшие повреждения кожи. Количество проникающих вирусов, локализация входных ворот инфекции и состояние иммунной системы пациента определяют длительность инкубационного периода и тяжесть заболевания.

Наибольшей вирулентностью обладают везикулы (мелкие пузырьки), заполненные вирусными частицами. Язвочки и эрозии также являются источником большого количества свободных вирусных частиц, которые могут быть обнаружены в материале, полученном с поверхности кожных элементов. Вирусы могут обнаруживаться даже на стадии струпа (при использовании культуральных методик или ПЦР).

Выделение вирусов герпеса может происходить и при отсутствии видимых элементов, например, в области шейки матки, уретры или полости рта, что может приводить к инфицированию полового партнера или новорожденного. Бескоитальное половое общение (петтинг) не позволяет избежать передачи вируса, а защита, обеспечиваемая презервативами, является лишь частичной, так как презервативы не закрывают всю область гениталий.

Эпидемиология. Антитела к вирусам простого герпеса образуются примерно у 80–90% взрослых людей. Около 20% взрослых имеют антитела к ВПГ-2. Первичная инфекция ВПГ-1 обычно возникает в раннем детстве и поражает область рта и лица, на границе между кожей и слизистой оболочкой. Передача инфекции осуществляется при прямом контакте, обычно еще в раннем детстве. Примерно 50% всех детей инфицируются вирусом герпеса и становятся серопозитивными, однако клинические формы инфекции наблюдаются редко (рецидивирующий афтозный стоматит [гангренозный стоматит], герпес

роговицы). Второй эпизод инфекции возникает в постпубертатном периоде, с началом половых отношений. Начиная с этого времени ВПГ-2 приобретает эпидемиологическое значение. До 70–80% взрослых имеют антитела против ВПГ-1 и до 20–30% – антитела против ВПГ-2. Часть антител против ВПГ-1 перекрестно активны против ВПГ-2, что препятствует его распространению. До 70–80% случаев генитального герпеса вызывается ВПГ-2 и 20–30% – ВПГ-1.

В настоящее время ВПГ-1 обнаруживается примерно в 50% случаев клинически манифестирующей первичной инфекции. Наши собственные исследования, проводимые в течение последних 10 лет, показали, что доля тяжелых генитальных инфекций, вызванных ВПГ-1, возросла. Из 55 пациентов с первичным генитальным герпесом, поступивших для обследования и имеющих культурально подтвержденную ВПГ-инфекцию, у 37 (67%) был выявлен ВПГ-1 (неопубликованные данные). Однако увеличение доли ВПГ-1 связано не только с увеличением количества этих вирусов в области гениталий, но и с состоянием иммунитета пациента. У пациента, не имеющих иммунитета против ВПГ-1, т.е. у тех, которые не переносили в детстве вызванную им первичную инфекцию, первичная инфекция ВПГ-2 принимает намного более тяжелое течение, чем у пациенток, имеющих иммунитет против вируса простого герпеса 1-го типа.

Индекс манифестации первичной генитальной инфекции точно неизвестен и, по приблизительным оценкам, составляет 20–30%.

Патогенез. В активной фазе инфекции ВПГ проникает вдоль сенсорных нервных трактов в дорсальные ганглии sacроspинальных корешков, где вирусы персистируют в латентной форме после санации более крупных очагов (либо первичной инфекции). В этой фазе методы молекулярной биологии не позволяют обнаружить в нейронах никаких структурных протеинов вируса; определяются лишь геном и регуляторные

протеины латентного состояния. При различных стрессовых ситуациях может происходить реактивация латентной инфекции с возобновлением продукции вирусов. К значимым стрессовым факторам относятся гормональные изменения (герпес, обусловленный менструацией), эмоциональный стресс (злость, измождение, недосыпание), травма, УФ-облучение участков кожи и слизистой оболочки, содержащих нервные окончания, инфекции и лихорадка (лихорадочный герпес, также называемый «простудой»).

Клиническая картина. Лишь около 30% случаев генитального герпеса имеет четкую клиническую картину и правильно диагностируется. Около 20% случаев также сопровождается клинической симптоматикой, которая неправильно расценивается пациентами, а иногда и врачами. У половины пациентов генитальный герпес протекает практически бессимптомно. Таким образом, фактическое количество лиц, инфицированных ВПГ-2, в 3 раза больше, чем можно было бы предположить на основании клинического опыта.

Клиническая картина является очень характерной, при этом инфекция протекает относительно быстро, проходя четко выраженные стадии. Развитие симптомов и их продолжительность, с одной стороны, могут зависеть от характера инфекции (первичная или рецидив), а с другой — от состояния иммунитета.

Мы различаем две формы генитального герпеса:

- ▶ Первичная инфекция при экзогенном инфицировании после полового контакта.
- ▶ Рецидив при эндогенной реактивации вирусов, персистирующих в соответствующих нервных ганглиях.

Первичный генитальный герпес

Возбудители:

- ▶ Вирус простого герпеса 2-го типа, 50–70% пациентов.

- ▶ Вирус простого герпеса 1-го типа, 30–50% пациентов.

Передача возбудителя. Генитальный герпес передается при половом контакте с вирусоносителями, у большинства которых заболевание протекает бессимптомно; нередко передача возбудителя происходит при орально-генитальном контакте. Вероятность передачи вируса через бытовые предметы или туалет крайне мала либо вообще не рассматривается.

Инкубационный период. От 3 до 8 дней, изредка дольше (до 14 дней).

Клиническая картина. Характерными признаками являются:

- ▶ отечность вульвы (рис. 7.31);
- ▶ широкое распространение пузырьков в области гениталий и прилежащей кожи (рис. 7.32, 7.33);
- ▶ двусторонняя локализация патологических очагов;
- ▶ длительная персистенция кожных элементов (до 3 нед.);
- ▶ болезненное увеличение паховых лимфатических узлов (рис. 7.34), которое может сохраняться дольше, чем высыпания в области вульвы, иногда в течение многих недель и даже месяцев.

Кроме того, очень типичным является быстрое течение начальных стадий (несколько часов или дней):

- ▶ болезненная отечность и гиперемия вульвы и мелкие узелки;
- ▶ быстрое появление интраэпителиальных пузырьков с прозрачным содержимым;
- ▶ пузырьки становятся мутными и сливаются (рис. 7.35);
- ▶ появление эрозий и, реже, язвочек с красным ореолом (рис. 7.36, 7.37);
- ▶ стадия струпа и выздоровления без образования рубцов.

У некоторых пациентов могут возникать системные симптомы, в частности лихорадка, головные боли, недомогание, мышечные боли и боли в пояснице.



Рис. 7.31 Первичный генитальный герпес (ВПГ-1) у пациентки 21 года с тяжелым отеком малой половой губы.



Рис. 7.32 Первичный генитальный герпес (ВПГ-2) у пациентки 25 лет.



Рис. 7.33 Первичный генитальный герпес у 20-летней пациентки через 8 дней после возникновения инфекции. Отмечаются сильнейшая боль, дизурия и увеличение паховых лимфатических узлов; антитела против герпес-вирусов отсутствуют, однако был выделен ВПГ-2.

У пациентов, уже имеющих антитела против ВПГ-1, что обычно является следствием оральной герпетической инфекции, перенесенной в детском возрасте, локальные симптомы выражены менее значительно (рис. 7.38), а системная симптоматика возникает реже.

Примерно в 50% случаев первичного генитального герпеса при первом обращении к врачу заболевание не диагностируется, что связано с тем, что изначально у пациента имеются только боль и жжение, тогда как пузырьки и эрозии на начальной стадии заболевания отсутствуют. Иногда ранние стадии генитального герпеса могут быть ошибочно приняты за кандидоз (грибковая инфекция; см. рис. 7.5 и 7.6).

Помимо вульвы генитальным герпесом могут поражаться влагалище (см. рис. 7.101) и влагалищная часть шейки матки (см. рис. 7.143–7.146). Вследствие высокой чувствительности области вульвы при тяжелом воспалении использование зеркал может быть невозможным из-за резкой болезненности исследования. У детей обшир-

Рис. 7.34 Увеличение размеров паховых лимфатических узлов при первичном генитальном герпесе.



Рис. 7.35 Первичный генитальный герпес (ВПГ-1) у пациентки 20 лет: обнаруживаются пузырьки с мутным содержимым (пустулы).

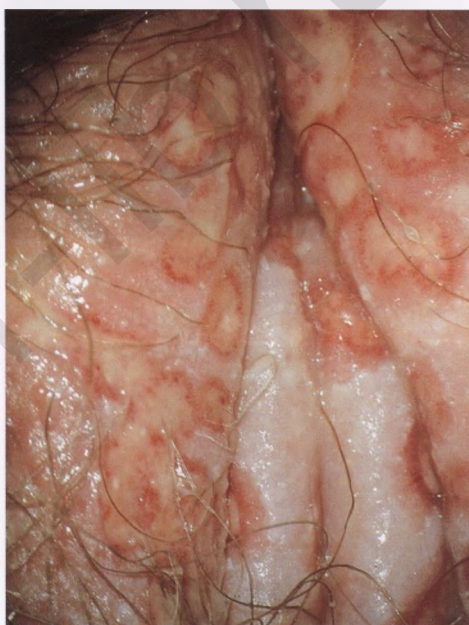


Рис. 7.36 Та же пациентка, что на рисунке 7.35, через 4 дня: отмечается сливание элементов.

Рис. 7.37 Первичный генитальный герпес вульвы у пациентки 42 лет. Заболевание протекало быстро, со средней степенью тяжести; через 6 дней после возникновения заболевания уже определяются плоские язвы (сильно увеличены).





Рис. 7.38 Первичный генитальный герпес (ВПГ-2) у пациентки с частичным иммунитетом вследствие перенесенной ранее инфекции ВПГ-1.



Рис. 7.39 Первичный генитальный герпес у 6-месячной девочки, которая была заражена матерью при оральном контакте.



Рис. 7.40 Четкие элементы герпетической инфекции в области рта на фоне выраженного первичного генитального герпеса (ВПГ-1).

Первичный генитальный герпес вульварной области встречается редко (рис. 7.39), инфицирование возможно лишь при передаче инфекции контактным путем от матери ребенку либо в результате полового насилия.

Затруднение мочеиспускания, возникающее при первичном генитальном герпесе, может объясняться появлением герпетических пузырьков в уретре.

Внимание. Первичная инфекция ВПГ-1 в генитальной области может сопровождаться высыпаниями на лице (рис. 7.40) или в полости рта. В связи с тем, что эти высыпания сопровождаются минимальными болевыми ощущениями, они обычно не привлекают внимания и не расцениваются как герпетические. Между тем, мы не раз получали вирус при культуральном исследовании материала, полученного из двух этих областей.

Диагностика. При наличии типичной клинической картины и достаточного

опыта проведения обширных лабораторных исследований не требуется. Однако лабораторная диагностика приобретает особое значение в сомнительных случаях и при недостаточном клиническом опыте.

Обнаружение возбудителя в материале, полученном из пузырьков и с поверхности эрозий/язв, является наиболее надежным методом диагностики:

► **Культуральное исследование и типирование.** На настоящий момент является методом выбора, так как герпес-вирусы могут без особого труда и довольно быстро выращиваться на клеточных культурах. При наличии большого количества вирусных частиц клеточная культура будет положительной уже через 24 ч. При незначительном количестве вирусных частиц цитопатический эффект в отношении культуры клеток проявится через несколько дней. Последующее подтверждение диагноза и определение типа вируса проводится путем флуоресцентной микроскопии с использованием типоспецифической иммунной сыворотки.

► **Прямое определение антигенов.** Существует иммунофлуоресцентный тест для выявления ВПГ. Для этой цели материал, взятый тампоном с основания пузырька или язвочки, наносится на предметное стекло и фиксируется ацетоном или этиловым спиртом. Преимуществом данного метода является отсутствие необходимости в культуре клеток, а стойкая консервация препарата позволяет избежать проблем с транспортировкой материала. Однако при сравнении этой методики с культуральными методиками чувствительность ее составляет только 80–95%. Несколько меньшей чувствительностью обладают иммуноферментные методы, которые также доступны для использования.

► **Методы молекулярной биологии, использующие ДНК.** Определение вирусной ДНК методом гибридизации позволяет диагностировать инфекцию почти с такой же чувствительностью, как и прямое определение

антигенов. Методика амплификации ДНК (ПЦР) станет основой для будущих методов диагностики. ПЦР используется при подозрении на энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса. Тем не менее, данная методика пока не заняла прочного места в стандартной диагностической практике.

► **Серологическая диагностика.** Методика обнаружения антител в сыворотке крови имеет значение для диагностики как первичного, так и рецидивирующего генитального герпеса, однако может использоваться для определения иммунного статуса и дифференциации первичной и рецидивирующей инфекции. В случае рецидива генитального герпеса IgM-антитела могут быть обнаружены лишь у небольшого количества пациентов, в связи с чем серологическая диагностика не имеет большого значения. До настоящего времени многие коммерчески доступные серологические тесты для обнаружения антител против ВПГ-1 и ВПГ-2 не оправдывали ожиданий.

Терапия. Основой лечения является раннее начало системной терапии противовирусными препаратами. Минимально рекомендуемая длительность терапии составляет 5 дней, однако у отдельных пациентов возникает необходимость в увеличении дозы препарата и длительности терапии.

В случае выраженной болевой реакции дополнительно показано назначение 100 мг диклофенака 1–2 раза в день в течение первых 1–3 дней. Применение мазей, содержащих местный анестетик, на периуретральную область за 1–2 ч до мочеиспускания, может облегчить отхождение мочи.

► **Ацикловир** (5 × 200 мг внутрь не менее 5 дней) подавляет размножение вирусов (с. 76); при раннем начале приема препарата болевые ощущения могут купироваться довольно быстро (2–3 дня), что является признаком эффективности терапии.

► **Валацикловир** (внутри 2 × 500 мг), является валиновым эфиром ациклови-

ра. После перорального приема препарата он под действием валацикло-вир-гидролазы в кишечнике и печени быстро превращается в ацикловир и L-валин. Это значительно улучшает биодоступность валацикловира (54%) по сравнению с ацикловиром.

- ▶ *Фамцикло-вир* (3 × 250 мг внутрь не менее 5 дней).
- ▶ *Панавир* — 0,004% раствор по 5 мл в/в — от 2 до 5 вливаний с интервалом 48 ч. — *Примеч. ред.*

Дифференциальный диагноз:

- ▶ кандидоз (трудности при дифференцировке могут возникать лишь на ранних стадиях заболевания, рис. 7.6, с. 106);
- ▶ фолликулит (*S. aureus*, рис. 7.15, с. 114);
- ▶ плазмодитарно-клеточный вульвит (рис. 7.56, с. 133);
- ▶ кожная патология (рис. 7.94, с. 157);
- ▶ токсические реакции (рис. 7.91, с. 155);
- ▶ дерматит при раздражении (рис. 7.90, с. 155);
- ▶ синдром Бехчета (рис. 7.85, 7.86, с. 153).

Рецидивирующий генитальный герпес

Возбудители:

- ▶ Вирус простого герпеса 2-го типа, 80–90% пациентов.
- ▶ Вирус простого герпеса 1-го типа, 10–20% пациентов.

Передача возбудителя. Рецидивирующий генитальный герпес не является результатом экзогенного инфицирования, а возникает вследствие реактивации эндогенной инфекции, т.е. независимо от полового контакта.

Клиническая картина. Почти у 85% пациентов, перенесших первичный генитальный герпес, в последующем возникают клинические рецидивы. Характерно появление ограниченных групп пузырьков (рис. 7.41), пустул и язвочек (рис. 7.42–7.44) или корок

(рис. 7.45). Общая симптоматика возникает реже, чем во время первичной инфекции. Также с невысокой частотой наблюдаются регионарная лимфаденопатия и невралгическая симптоматика. Частота рецидивов варьирует; в зависимости от типа ВПГ она может составлять 12 раз в год и более, при этом чаще наблюдаются рецидивы, вызванные ВПГ-2.

Расположение очагов рецидивирующего генитального герпеса может изменяться по отношению к локализации первичных очагов, смещаясь кверху или книзу либо кпереди или кзади (например, в сторону ягодиц, рис. 7.46), при этом сторона поражения в большинстве случаев остается прежней.

Глубокие обширные поражения при рецидивирующем генитальном герпесе возникают лишь при угнетении иммунитета (рис. 7.47, 7.48). У таких пациентов постановка диагноза в значительной степени затруднена и возможна лишь при использовании лабораторных методик (обнаружение вируса с одновременным обнаружением видоспецифических антител).

В противоположность первичному генитальному герпесу возникновению рецидивирующего герпеса в генитальной области предшествует продромальная симптоматика, характеризующаяся гиперестезией, невралгической болью и недомоганием. Особенностью именно рецидивирующего герпеса является его способность вызывать серьезные эмоциональные, сексуальные и психосоциальные проблемы в отношениях между половыми партнерами.

Герпес нередко принимают за рецидивирующий цистит, особенно при локализации поражения в области наружного отверстия уретры (рис. 7.49).

На рисунке 7.49 приведен клинический пример пациентки с герпетическим поражением области уретры, которая на протяжении 10 лет неоднократно получала антибактериальную терапию по поводу цистита. Иногда, при отрицательных результатах бактериологического исследования мочи, жалобы пациентки расценивались как



Рис. 7.41 Рецидив генитального герпеса у пациентки 19 лет, определяются группы свежих пузырьков.



Рис. 7.42 Распространенный рецидивирующий генитальный герпес: определяются непрозрачные элементы (пустулы) и мелкие пузырьки.



Рис. 7.43 Слева под клитором четко визуализируются единичные пузырьки и крошечные пустулы.



Рис. 7.44 Четко отграниченный очаг рецидивирующего генитального герпеса у пациентки 32 лет.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15



Рис. 7.45 Распространенный рецидивирующий генитальный герпес на стадии корок у пациентки 37 лет.



Рис. 7.46 Рецидивирующее герпетическое поражение ягодицы у пациентки 33 лет, имеющее необычно большую площадь.

психосоматические и не принимались во внимание. Вирусологическое исследование выявило ВПГ-2. Незамедлительно начатая терапия ацикловиром в значительной степени облегчила страдания пациентки.

Очаги герпетического поражения могут также обнаруживаться во влагалище (рис. 7.101) и на влагалищной части шейки матки (рис. 7.143–7.148). В связи с низкой чувствительностью этих участков при их изолированном герпетическом поражении инфекция обнаруживается лишь случайно. Наиболее значительным клиническим симптомом влагалищного герпеса могут быть периодические обильные выделения, герпетическая природа которых может быть установлена лишь при тщательном исследовании влагалища и применении соответствующих методов обнаружения герпес-вирусов.

Диагностика:

- ▶ *Медицинский анамнез пациентки.* Второе возникновение симптомов.



Рис. 7.47 Свежий рецидивирующий генитальный герпес у пациентки 48 лет с гемолитико-уремическим синдромом, возникшим после трансплантации почки.



Рис. 7.48 Тяжелый генитальный герпес с кондиломами у пациентки 21 года в терминальной стадии СПИДа.



Рис. 7.49 Рецидивирующий герпес наружного отверстия уретры у пациентки 45 лет, получавшей терапию по поводу хронического цистита в течение 10 лет.

- ▶ **Клиническая картина.** Группы пузырьков, эрозий/язвочек, корочек.
- ▶ **Выявление возбудителя.** При помощи культурального либо, в спорных случаях, иммунофлуоресцентного исследования.
- ▶ **Серологическое исследование** не играет значимой роли при выявлении рецидивирующего герпеса, так как рецидивы редко сопровождаются заметным повышением титра антител. Тем не менее, серодиагностика позволяет дифференцировать первичный и рецидивирующий герпес и, помимо прочего, определить иммунный статус пациента при неубедительном диагнозе и отрицательном результате вирусологического исследования (для исключения инфекции).

Терапия. Терапия ацикловиром адекватна лишь в том случае, если она проводится на ранней стадии инфекции, когда происходит размножение вируса. На стадиях эрозий и корок вряд

ли следует ожидать, что терапия окажется эффективной. В связи с тем, что герпетическая инфекция характеризуется определенной локализацией, методом выбора является местная терапия. Однако способность ацикловира проникать в ткани недостаточна; несколько большей эффективностью при местном применении обладает фоскарнет.

Ацикловир более эффективен при пероральном приеме, например по 200 мг 5 раз в сутки. У многих пациентов приема этой дозы в течение 1–2 дней оказывается достаточно для прекращения распространения инфекции.

При часто рецидивирующем генитальном герпесе непрерывная терапия ацикловиром (супрессивная терапия) позволяет избегать рецидивов на протяжении всего срока приема препарата. Требуемая доза варьирует и должна определяться для каждого пациента индивидуально посредством посте-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15



Рис. 7.50 Контагиозный моллюск в области вульвы у пациентки 23 лет.



Рис. 7.51 Контагиозный моллюск в лонной области: определяется воспаление, возникшее вследствие расчесов.

Таблица 7.3 Генитальный герпес: дифференциальный диагноз

Пустулезный вульвит, вызванный <i>Candida albicans</i> (рис. 7.4–7.6, с. 105–106), стафилодерма
Синдром Бехчета (рис. 7.86, 7.87, с. 153)
Трихомоноз (рис. 7.105, 7.106, с. 164–165)
Повреждения, полученные при половом акте, расчесы при зуде
Плазмоцитарно-клеточный вульвит (рис. 7.56, с. 133)
Ветряная оспа или опоясывающий лишай (рис. 7.52, с. 132)
Вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид (рис. 8.10, с. 251)
Герпес у беременных (рис. 8.9, с. 250)
Контагиозный моллюск (рис. 7.50)
Сифилис (первичные аффекты, рис. 7.72, с. 144)
Уретрит
Проктит
Контактный дерматит

пенного снижения числа принимаемых таблеток. При регулярном возникновении генитального герпеса, например, во время менструации, на этот период может назначаться короткий профилактический курс препарата.

В России при рецидивирующем генитальном герпесе с успешно применяется высокоэффективный препарат Панавир. Курс – 2–5 в/в инъекций с интервалом 48 ч. При применении препарата быстро купируется рецидив и увеличивается межрецидивный интервал. — *Примеч. ред.*

Особый риск:

- ▶ Риск инфицирования полового партнера.
- ▶ Риск передачи заболевания новорожденному во время родов (с. 268).

Дифференциальный диагноз (табл. 7.3)

Контагиозный моллюск

Возбудитель. Вирус контагиозного моллюска.

Эта инфекция характеризуется появлением на коже патологических элементов, представленных отдельными мелкими узелками (диаметром 1–10 мм). Эти элементы, называемые телом контагиозного моллюска, имеют гладкую поверхность, мягкую консистенцию, восковой цвет и вдавление в центре (рис. 7.50). Они представляют собой доброкачественные новообразования, вызываемые поксвирусом. Дети болеют чаще взрослых. Возбудитель передается



Рис. 7.52 Опоясывающий лишай в левой вульварной области у пациентки 64 лет.



Рис. 7.53 Опоясывающий лишай, распространившийся с ягодиц до области вульвы, у пациентки 51 года, имевшей в течение последних 10 дней стабильные пузырьки (пустулы).

при тесном контакте кожи, поэтому довольно часто его передача происходит во время полового акта. При расчесах кожи тело моллюска может воспалиться, что может осложнять диагностику (рис. 7.51). Лечение включает механическое удаление узелков, предпочтительно методом кюретажа (одноразовые кольцевые кюретки Штифеля), возможно использование электрокоагуляции или лазера.

Опоясывающий лишай вульвы...

Возбудитель. Вирус опоясывающего лишая (*varicella zoster*).

Диагностика этого заболевания не представляет трудности, так как локализация пузырьков и узелков ограничена одной стороной вульвы и одним сегментом кожи (рис. 7.52). При опоясывающем лишае, по сравнению с генитальным герпесом, пузырьки при от-

сутствии терапии сохраняются в течение длительного времени (много дней или даже недель) (рис. 7.53). Терапия высокими дозами ацикловира (таблетки по 800 мг 5 раз в сутки) способствует быстрому облегчению состояния (см. также «Ветряная оспа», с. 255).

Другие формы вульвита

Вестибулярный аденит/вестибулит

Возбудитель. Неизвестен.

Клиническая картина. Это заболевание особенно часто возникает у молодых женщин, страдающих диспареунией. Пациентки предъявляют жалобы на локальную болезненность с обеих сторон от входа во влагалище. При осмотре выявляется неравномерная гиперемия кожи вокруг отверстия про-

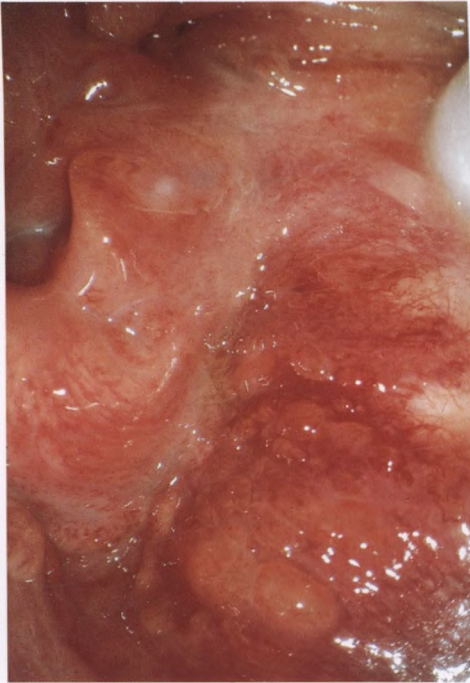


Рис. 7.54 Вестибулит у пациентки 25 лет, страдающей диспареунией.



Рис. 7.55 Та же пациентка, что на рисунке 7.54, через 3 года: симптоматика отсутствует, состояние вульвы нормальное.

тока бартолиновой железы (рис. 7.54, 7.55). После аппликации 3% уксусной кислоты могут определяться белые участки, которые при кольпоскопии имеют вид сосочков, похожих на сосочки переходной зоны влагалищной части шейки матки.

Данная клиническая картина, возможно, не указывает на наличие инфекции или воспаления, так как эпителий в области выходных отверстий протоков очень тонок и чувствителен к прикосновению и может реагировать болью при половом сношении (диспареуния). Дополнительный воспалительный или инфекционный процесс имеется лишь в крайне редких случаях.

Терапия. Направлена на снижение чувствительности эпителия при помощи:

- ▶ денатурации эпителия с использованием алботила (поликрезолена);
- ▶ эстрогенов (местное применение);
- ▶ гигиены кожи с использованием средств, содержащих лавандовое масло.



Рис. 7.56 Плазмоцитарно-клеточный вульвит у пациентки 57 лет.



Рис. 7.57 Эритразма промежности у 54-летней пациентки.



Рис. 7.58 Субмамиллярная эритразма у 36-летней пациентки.

Плазмоцитарно-клеточный вульвит (вульвит Зуна)

Клиническая картина. Характеризуется болезненными точечными кровоизлияниями (рис. 7.56) и обильной лейкореей (количество лейкоцитов в выделениях составляет более 100 в поле зрения, увеличение $\times 400$).

Возбудитель. Неизвестен.

Патогенез и диагностика. В противоположность вестибулярному адениту плазмоцитарно-клеточный вульвит представляет собой инфекционное воспаление. Возбудитель этого заболевания пока неизвестен. Тем не менее, причиной его возникновения почти наверняка является инфекция, так как назначение антибиотиков (клиндамицин, местно или внутрь) способствует излечению более чем у 90% пациентов. До настоящего времени все попытки обнаружения возбудителя заболевания при помощи окрашивания или культуральной методики оказывались безуспешными. Плазмоцитарно-клеточный вульвит является редкой формой плазмоцитарно-клеточного кольпита (гнойный кольпит). Вследствие высокой чувствительности вульвы заболевание сопровождается болью жгучего характера. Наличие точечных кровоизлияний и лейкорея позволяют дифференцировать плазмоцитарно-клеточный вульвит с эрозивным плоским лишаем (см. с. 167, Плазмоцитарно-клеточный вагинит).

Терапия. Местная терапия влажными кремом, содержащим клиндамицин, ежедневно 2–3 раза в день в течение 2–3 нед. Вследствие того, что длительность воздействия препарата при использовании крема невелика, лечение может оказаться неэффективным. В этом случае показана пероральная терапия: клиндамицин в таблетках по 300 мг 4 раза в день в течение 2 нед.

Заболевание может рецидивировать. Так как единственным методом подтверждения диагноза является эффективность терапии, сразу по ее окончании рекомендуется проведение контрольного осмотра.

Инфекции вульвы, не сопровождающиеся болевой реакцией

Возбудитель и встречаемость. Эритразма — это бактериальная инфекция поверхности кожи (поражается слой ороговевающего эпителия), вызываемая *Corynebacterium minutissimum*. Встречается преимущественно у пожилых женщин.

Патогенез и клиническая картина. Возникновению инфекции способствуют тепло и высокая влажность, поэтому у женщин поражение локализуется в складке между большой половой губой и бедром (рис. 7.57). Складки под молочными железами (рис. 7.58) и подмышечные впадины поражаются

реже. Прогрессированию заболевания способствуют ожирение и сахарный диабет.

Вследствие продукции коринебактериями порфирина пораженные участки окрашиваются и приобретают вид красно-коричневых пятен. Обычно заболевание не сопровождается субъективной симптоматикой.

Диагностика:

- ▶ Характерная локализация поражения и его ограниченный характер, красно-коричневые пятна без шелушения.
- ▶ При осмотре в свете лампы Вуда (УФ-лампы) пораженные области имеют кирпично-красный цвет.
- ▶ Обнаружение коринебактерий (исследование проводится редко и не имеет большого значения).

Терапия. Местная терапия производными имидазола, в частности клотримазолом, миконазолом или экконазолом.

Дифференциальный диагноз. Паховая эпидермофития (вызывается дерматофитами), кандидоз (*C. albicans*), вульгарный псориаз, экзема.

Инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ)

Кондиломы, остроконечные кондиломы (генитальные бородавки)

Следует различать остроконечные кондиломы (генитальные бородавки) и папилломавирусную инфекцию (ПВИ); первое встречается с умеренной частотой, а второе поражает, вероятно, более 50% населения. Частота обнаружения вируса зависит от многих факторов, в частности от диагностической методики, возраста пациента и способа забора образца.

Важность этой вирусной инфекции заключается в том, что некоторые генотипы ВПЧ приводят к возникновению рака шейки матки и других кар-

цином аногенитальной области. Трудно найти другую инфекцию, которая в течение последних лет была бы объектом такого количества публикаций, как папилломавирусная инфекция. Благодаря исследованиям в этой области установлено, что скрининг типов ВПЧ высокого онкогенного риска является более уместным для профилактики рака, чем цитологический скрининг. Также очевидным стало то, что лишь у незначительного числа людей, инфицированных ВПЧ высокого риска, фактически развивается карцинома генитальной области. Несмотря на то, что ПВИ является важной предпосылкой для возникновения карциномы, определенную роль в ее развитии играют дополнительные эндогенные (угнетение иммунитета, генетическая предрасположенность, статус HLA) и экзогенные факторы (сопутствующие инфекции, например, ВИЧ и хламидиоз, курение).

Возбудитель. Папилломавирусы являются мелкими вирусами со стабильной ДНК, имеющей около 8000 пар оснований. Среди более чем 150 генотипов вируса, известных на настоящее время, в области гениталий было обнаружено около 30. Генотипы ВПЧ подразделяются на типы низкого онкогенного риска (например, ВПЧ-6), которые обнаруживаются преимущественно в доброкачественных остроконечных кондиломах, и типы высокого риска. При использовании наиболее чувствительных методов исследования ВПЧ высокого риска обнаруживаются более чем в 95% случаев цервикальных карцином.

К наиболее значимым ВПЧ высокого риска относят ВПЧ типов 16 и 18, которые обнаруживаются в 2/3 всех случаев злокачественных новообразований шейки матки.

- ▶ ВПЧ низкого онкогенного риска: типы 6 и 11, обнаруживаются почти исключительно в остроконечных кондиломах.
- ▶ ВПЧ высокого онкогенного риска: 16 и 18 (наиболее частые), типы 31, 33, 39, 45, 59 и другие.



Рис. 7.59 Остроконечные кондиломы у пациентки 27 лет.

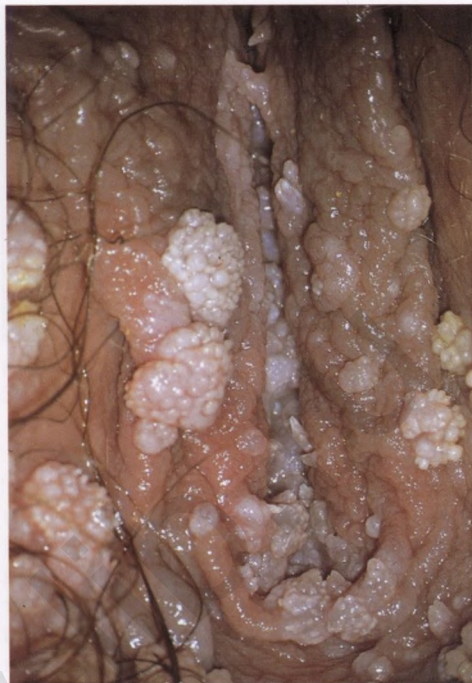


Рис. 7.60 Остроконечные кондиломы у пациентки 20 лет.

- ▶ ВПЧ-1 и ВПЧ-2 являются возбудителями бородавок кистей и стоп (простые бородавки).

Возможно инфицирование двумя и более типами вирусов.

Частота:

- ▶ **Кондиломы.** По меньшей мере 1% молодых сексуально активных людей имеют остроконечные кондиломы. При беременности частота визуально определяемых кондилом несколько увеличивается, что связано со свойственным беременности легким угнетением иммунитета.
- ▶ **ПВИ.** Частота генитальных ПВИ среди взрослого населения велика, хотя данные значительно варьируют. В зависимости от метода диагностики и профессиональных качеств исследователя ПВИ обнаруживается в 20–80% случаев.
- ▶ **ВПЧ высокого онкогенного риска.** Обнаруживаются примерно у 5% женщин в возрасте старше 30 лет;

почти у 50% женщин, имеющих цервикальную интраэпителиальную неоплазию I степени (ЦИН I); примерно у 75% женщин с ЦИН II, у 95% пациенток с ЦИН III и у 98% женщин с раком шейки матки.

- ▶ **ВПЧ-специфическая ДНК.** ДНК ВПЧ-16 обнаруживается примерно в 50% случаев цервикальной карциномы, ДНК ВПЧ-18 — в 14%, а остальные 20 типов ВПЧ — в оставшейся части случаев.

Передача возбудителя. Основным путем передачи папилломавирусов является половой. Однако, благодаря устойчивости вируса к воздействию внешних факторов, он может передаваться при прямом и даже непрямом бытовом контакте. Точное время инфицирования определить обычно невозможно в связи с медленным развитием каких-либо видимых изменений кожи. Внедрению вируса, вероятно, способствуют микротрещины кожи. Развитию остроконечных кондилом

может способствовать присоединению вторичной инфекции.

Клиническая картина. Кондиломы не сопровождаются клинической симптоматикой. Возникновение зуда и жжения, которые в прошлом описывались как проявления кондилом, в настоящее время объясняется другими инфекциями или кожной патологией. В большинстве случаев кондиломы лишь вызывают беспокойство своим видом и размерами. Площадь инфицирования вирусом обычно велика.

Клиническая картина характеризуется значительной вариабельностью: инфекция может проявляться отдельными мельчайшими папилломами, многочисленными мелкими остроконечными кондиломами (рис. 7.59), среднего размера кондиломами, имеющими вид цветной капусты (рис. 7.60), довольно большими, частично пигментированными кондиломами (рис. 7.61) и крайне тяжелыми формами, возникающими во время беременности (рис. 7.62).

Отсутствие видимых кондилом не исключает ПВИ (рис. 7.63). Обработка вульвы 3% раствором уксусной кислоты позволяет также обнаруживать субклинические формы ПВИ, которые имеют вид белых участков с пунктацией (рис. 7.64). Считается, что организм не способен устранить все папилломавирусы в области гениталий, однако количество вирусных частиц может быть уменьшено до такой степени, что их выявление возможно лишь с использованием высокочувствительных тестов либо вообще невозможно. В пользу этой точки зрения говорит то обстоятельство, что угнетение иммунитета способствует возникновению распространенных, часто очень широких кондилом, удаление которых является трудной задачей.

Наиболее частым местом локализации кондилом является задняя спайка, что, вероятно, обусловлено частой механической травматизацией этой области. ПВИ аногенитальной области не всегда является результатом аналь-

ных половых актов. Проникновению вирусов может способствовать травматизация эпителия, с которой нередко сопряжены гигиенические процедуры. Снижению риска передачи вируса, по-видимому, будет способствовать соблюдение рекомендаций по использованию средств, содержащих лавандовое масло, при проведении гигиены этой области.

Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки

В 1970-х годах Hausen предположил, что вирус папилломы человека может вызывать рак шейки матки, а в 1983 г. ВПЧ-16 был впервые выделен и клонирован при цервикальном раке. Благодаря этому обстоятельству началось быстрое развитие вирусологических исследований в онкологии. Вскоре было обнаружено, что ранние протеины Е6 и Е7 вирусов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 фактически являются опухолевыми активаторами и требуются для поддержания непрерывного клеточного деления, характеризующего опухолевый рост. Аналогичные протеины, обладающие онкогенными свойствами, продуцируются другими ДНК-вирусами, например, SV40 и аденовирусами. Они необходимы для стимуляции деления клеток, так как только в их присутствии ДНК вируса реплицируется вместе с клеточной ДНК.

В обычных клетках, инфицированных ВПЧ, вирусные протеины Е6 и Е7 изначально также синтезируются, однако вскоре после завершения сборки вирусных частиц их выработка подавляется контролирующими генами вируса.

Во всех изученных до сих пор клеточных линиях ВПЧ-положительной карциномы шейки матки (например, HeLa-клетки) ДНК фрагменты ВПЧ-16 или ВПЧ-18 интегрировались в клеточный геном. Эти фрагменты всегда содержали гены Е6 и Е7, но не контролирующие гены вируса, упомянутые ранее. Место интеграции фрагмента вирусной ДНК в клеточный геном является случайным.



Рис. 7.61 Крупные, довольно старые кондиломы у пациентки 30 лет.

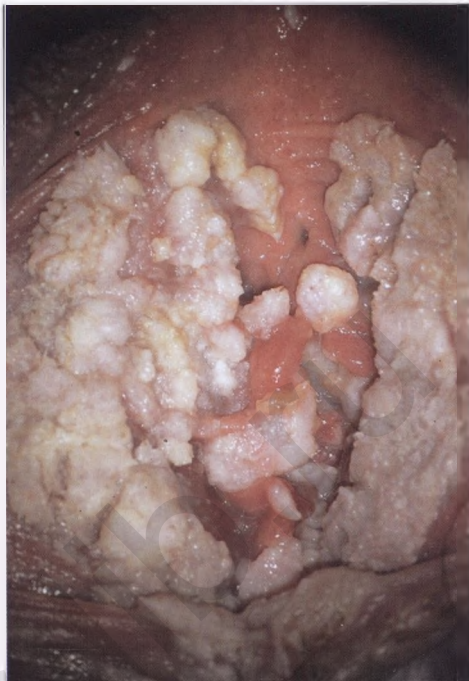


Рис. 7.62 Выраженные кондиломы вульвы у пациентки 21 года при беременности сроком 29 нед.



Рис. 7.63 Субклиническая папилломавирусная инфекция у пациентки 45 лет.



Рис. 7.64 Та же пациентка, что на рисунке 7.63. После обработки уксусной кислотой обнаруживаются белые пятна с четкими краями.

Опухоли, вызванные ВПЧ высокого риска

Лишь у 10–30% женщин, инфицированных ВПЧ-16, наблюдается персистенция инфекции (т.е. вирусная ДНК может быть обнаружена). У некоторых женщин с хронической инфекцией увеличивается экспрессия вирусных онкогенов Е6 и Е7. Вследствие этого клетки вступают в S-фазу с последующим переходом к неконтролируемому делению; одновременно с этим, из-за инактивации р53-зависимых систем репарации ДНК и апоптоза протеинами Е6 и Е7, изменения ДНК аккумулируются клетками. Кроме того, причиной неравномерности клеточного деления могут быть нарушения аппарата митотического веретена. В небольшой части клеток фрагменты вирусной ДНК интегрируются в клеточный геном. Это в свою очередь приводит к дефициту модулятора вирусной репликации Е2, что вызывает усиление экспрессии Е6 и Е7. Данная последовательность событий требует времени и присутствия дополнительных факторов (другие инфекции, курение и др.), способствующих реализации этого сложного процесса. Все это объясняет, почему развитие злокачественной опухоли может занять от 8 до нескольких десятков лет и наблюдается лишь у небольшого числа пациенток.

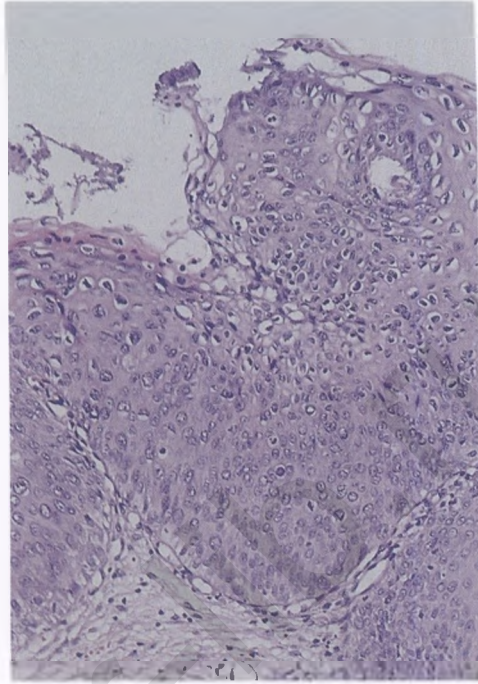


Рис. 7.65 Гистологический препарат биоптата, взятого с заднего края наружного зева шейки матки. На окрашенном гематоксилином и эозином срезе четко определяется койлоцитоз, являющийся признаком ПВИ. Типирование показало ВПЧ 18-го типа. (Микроснимок предоставлен проф. Schäfer, Университет Фрайбурга, Германия.)

Диагностика. Диагноз кондилом ставится на основании клинической картины, когда они начинают причинять беспокойство пациентке, т.е. дальнейшие диагностические мероприятия не требуются. Иная ситуация складывается в случае субклинических форм ПВИ или дисплазии, когда крайне важно идентифицировать вирус. Это требует применения специальных диагностических методик и дорогостоящих методов молекулярной биологии.

- ▶ **Клиническая картина.**
- ▶ **Кольпоскопия** после обработки 3% раствором уксусной кислоты (расширенная кольпоскопия) (рис. 7.64).
- ▶ **Гистологическое исследование.** Выявление койлоцитоза (рис. 7.65), удлинения кожных сосочков, акантоза, недостаточного гликогенеза, пара-

или гиперкератоза и гиперплазии (легкой, ЦИН I; умеренной, ЦИН II; тяжелой, ЦИН III).

- ▶ **Обнаружение вирус-специфичной ДНК.** Методика гибридизации позволяет обнаруживать вирусы и определять их тип. В настоящее время для рутинного ВПЧ-тестирования лучше всего подходит тест-система «Hybrid Capture II» (гибридизация ДНК *in situ* с усилением сигнала); также используются групповые тесты для наиболее частых типов ВПЧ высокого и низкого риска.
- ▶ **ПЦР в режиме реального времени.** Используется для количественной характеристики ДНК ВПЧ (положительный результат при обнаружении 10 копий и более); высокая вирусная нагрузка увеличивает риск дисплазии в 7–8 раз.

- ▶ Возможно также использование *методики амплификации копий онкогенов папилломавируса (АРОТ-тест)*, которая позволяет выявлять интегрированную ДНК ВПЧ, однако не доступна в качестве скрининговой методики.
- ▶ **Цитологические методы:** PAP II, PAP III, PAP III D.

Серодиагностика в настоящее время не играет заметной роли, ее значение для диагностики ПВИ пока не определено. Доступные коммерческие тесты отсутствуют.

Терапия. Папилломавирусные инфекции гениталий, сопровождающиеся образованием кондилом, выявляются чаще всего у молодых, сексуально активных женщин. У большинства пациентов спонтанная ремиссия наступает без терапии, поэтому выжидательная тактика в данной ситуации вполне обоснована. При отсутствии спонтанной ремиссии либо выраженном дискомфорте пациентки кондиломы следует удалять. Для этого может использоваться целый ряд различных методик, которые, тем не менее, не позволяют избавиться от вируса.

- ▶ **Механическая абляция** (хирургическая, электрическая или лазерная).
- ▶ **Ингибиторы митоза.** Терапия с использованием подофилотоксина (в виде 0,5% спиртового раствора или 0,15% крема). Подофиллин (представляющий собой комбинацию различных составляющих) доступен в виде 5–20% экстракта в спиртовом растворе; в настоящее время не используется.
- ▶ **Денатурация.** Используются сильные кислоты (трихлоруксусная с концентрацией более 50%, азотная кислота), криоабляция, электрокоагуляция. Методика может использоваться во время беременности.
- ▶ **Препараты интерферона.** Длительность терапии составляет несколько недель, препарат вводится п/к или в/м либо наносится в виде геля (до настоящего времени не были выявлены дополнительные параметры, позволяющие прогнозировать эф-

фективность этого метода у той или иной категории пациентов).

- ▶ **Иммуномодуляторы.** Терапия имицимодом (крем) остается терапией резерва для случаев упорного течения инфекции (при нанесении избыточного количества крема на чувствительные участки кожи может развиваться сильная воспалительная реакция). Способность препарата вызывать элиминацию вируса, что является целью терапии, пока не была подтверждена.

В России высокую эффективность при лечении ПВИ показывает препарат Панавир при системном и местном (гель) применении. — *Примеч. ред.*

- ▶ Возможно использование *фторурацила* (используется в виде раствора или крема).

В зависимости от квалификации исследователя, категории пациентов, продолжительности наблюдения и типа проведенной терапии частота клинического излечения составляет от 50 до 80%. Ни один из методов терапии не обладает абсолютным преимуществом перед другими. Все перечисленные методики позволяют удалять кондиломы, однако не всегда приводят к элиминации вирусов, в результате чего вирусом поражаются обширные участки области гениталий, вплоть до шейки матки. Вследствие этого вероятность возникновения клинического рецидива в первую очередь зависит от состояния иммунной системы. В зависимости от активности вируса инфекция может быть как видимой, так и скрытой. До сих пор остается неясным, почему у одних пациентов формируются довольно большие, а у других мелкие кондиломы либо субклинические формы ПВИ.

Долгосрочные мероприятия у пациентов с дисплазией и ПВИ высокого онкогенного риска

Строгое наблюдение требуется лишь за пациентками с высоким онкоген-

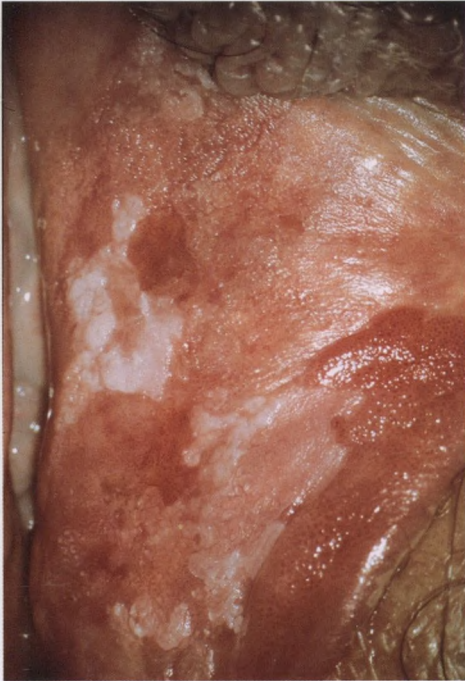


Рис. 7.66 Болезнь Боуэна в области вульвы у пациентки 45 лет, длительное время получавшей терапию по поводу хронической грибковой инфекции.

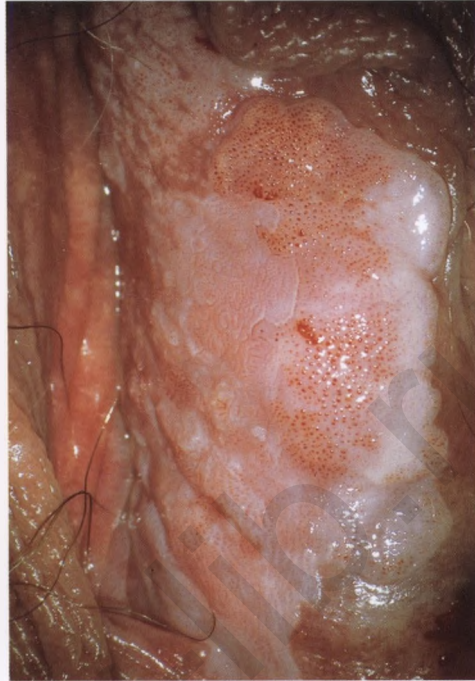


Рис. 7.67 Та же пациентка, что на рисунке 7.66. Обработка уксусной кислотой показала тяжелую дисплазию (VIN III).

ным риском. Наблюдение включает цитологическое и гистологическое подтверждение дисплазии и определение типа ВПЧ высокого риска. При обнаружении дисплазии ВПЧ-типирование становится оправданным и необходимым. Если при повторном тестировании ВПЧ-типы высокого риска обнаружены не были, риск развития карциномы шейки матки в дальнейшем очень мал.

Вероятность обнаружения ВПЧ высокого риска у женщин в возрасте старше 30 лет составляет всего 5%. При обнаружении ВПЧ высокого риска вероятность развития рака шейки матки возрастает в 70 раз, однако даже в этом случае рак шейки матки фактически возникает лишь у немногих пациенток этой группы. Тем не менее, подтверждение инфицирования гениталий типами ВПЧ высокого риска полезно в диагностическом плане. Эти пациентки нуждаются в более тщательном наблюдении с применением кольпоско-

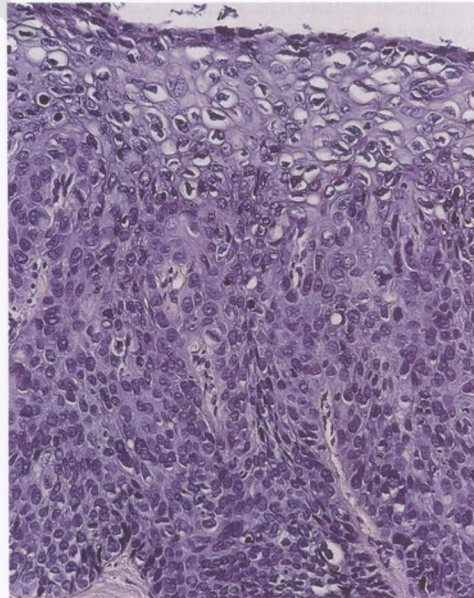


Рис. 7.68 Гистологический препарат образца кожи пациента с болезнью Боуэна (VIN III). На поперечном срезе, окрашенном гематоксилином и эозином, определяется карцинома *in situ*.

пии, цитологического и гистологического исследований, что необходимо для своевременного выявления и терапии предраковых состояний и ранних стадий рака шейки матки. Разработанные в настоящее время тесты позволяют еще больше снизить риск развития рака у пациенток с ВПЧ высокого риска. Значение серодиагностики пока не определено.

Несмотря на все вышесказанное, на этом этапе наблюдения не следует беспокоить женщин без особой необходимости либо вообще не сообщать им о предраковом характере заболевания.

Профилактика:

► **Барьерные методы.** Презервативы лишь частично защищают от вирусов папилломы человека. Большинство лиц, инфицированных ВПЧ, не знают о наличии у них инфекции. Передача возбудителя возможна и контактным путем. У большинства пациентов время инфицирования определить не удастся в связи с крайне медленным ростом кондилом. Кроме того, видимые кондиломы вызываются ВПЧ низкого онкогенного типа. Применение презервативов не позволяет предотвратить инфекции, вызываемые ВПЧ высокого риска, обычно протекающие субклинически.

► **Вакцинация.** В настоящее время получены многообещающие результаты в области разработки как профилактической, так и лечебной вакцины. Различные вакцины показали свою эффективность в исследованиях у животных и в настоящее время проходят испытания у людей.

► **Иммуномодуляторы.** Надежды на то, что препараты этой группы будут способствовать элиминации возбудителя из организма, не оправдались. Однако в России с целью профилактики и лечения ПВИ успешно применяется препарат Панавир, который одинаково эффективен при любых генотипах ВПЧ. — *Примеч. ред.*

Особые формы ВПЧ-инфекции
Бовеноидный папулез, или болезнь Боуэна (вульварная интраэпителиальная

неоплазия III степени, VIN III) представляет собой предраковый дерматоз, возникновение которого связано с ВПЧ. Диагностика проводится на основании клинических признаков (рис. 7.66), которые становятся более заметными после обработки вульвы тампоном, смоченным 3% раствором уксусной кислоты (рис. 7.67), и результатов гистологического исследования (рис. 7.68).

Дифференциальный диагноз:

- Гиперкератоз.
- Папилломатоз вульвы (рис. 7.69).
- Кератоангиома (рис. 7.70).

При обширном распространении остроконечных кондилом в родовых путях во время родов может произойти инфицирование новорожденного папилломавирусами. Однако в связи с тем, что содержание вирусных частиц в кондиломах невелико, риск передачи вируса мал. По этой же причине кесарево сечение является оправданным лишь в редких случаях. До сих пор не было получено достоверных сведений о частоте передачи папилломавирусов в перинатальном периоде, а недавно полученные данные по папилломам гортани, в которых были обнаружены ВПЧ-6, недостаточны по объему и неубедительны. Трудности диагностики обусловлены ее высокой стоимостью и большим промежутком времени между инфицированием и появлением клинических признаков (несколько месяцев или лет).

Сифилис (*Lues venerea*) _____

До настоящего времени сифилис является инфекцией, подлежащей обязательной регистрации. Это венерическое заболевание, ранее называемое люэс (*Lues*), передается половым путем и опасно своими последствиями. Как ранее, так и сейчас данное заболевание преимущественно возникает в определенных группах риска и встречается в общей популяции все реже. Рассматривалась даже возможность

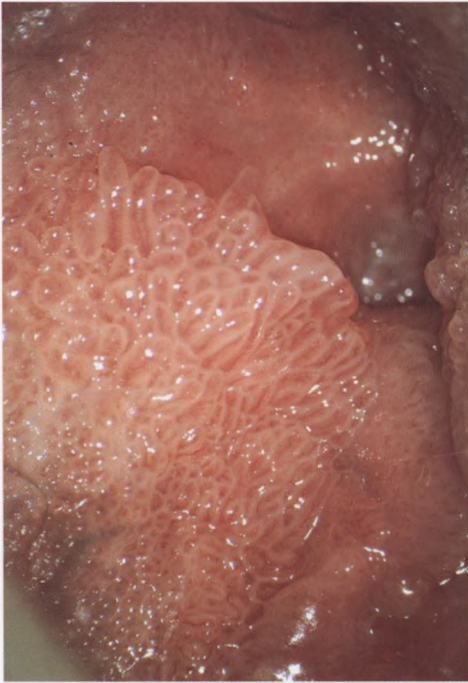


Рис. 7.69 Доброкачественный папилломатоз вульвы у пациентки 17 лет.



Рис. 7.70 Кератоангиома (доброкачественная) у 26-летней пациентки (заболевание редко достигает такой степени выраженности, как на рисунке).

отмены обязательного серологического скрининга сифилиса во время беременности, однако в последнее время ситуация несколько изменилась. В середине 1990-х годов произошло массовое распространение сифилиса в странах Восточной Европы, где в некоторых регионах частота выявления сифилиса возросла в 50 раз. По мере дальнейшего распространения сифилиса его частота в странах Центральной Европы также несколько увеличилась.

Частота. Встречаемость сифилиса в общей популяции составляет от 3 до 5 случаев на 100 000 человек, при этом женщины составляют лишь одну треть больных. В группах высокого риска по данной инфекции и в густонаселенных районах, где проживают иммигранты из стран с высоким риском этого заболевания, его встречаемость может почти в 10 раз превышать таковую

в сельской местности, где она значительно меньше, чем 1 на 100 000.

Инкубационный период. От трех до четырех недель (в редких случаях от 1 до 13 нед.).

Передача возбудителя и патогенез. Вследствие неустойчивости возбудителя сифилиса его передача может произойти лишь при тесном контакте слизистых оболочек. Входными воротами обычно являются наружные половые органы. Здесь, примерно через 3 нед. после инфицирования, возникают безболезненные аффекты и регионарная лимфаденопатия (увеличение паховых лимфатических узлов).

Иногда аффекты появляются на влажной части шейки матки (рис. 7.141); в этом случае паховые лимфатические узлы не увеличиваются, так как лимфа дренируется в более глубокие лимфатические сплетения. В данных обстоятельствах первичный очаг



Рис. 7.71 Свежий сифилис, первичный аффект у пациентки 24 лет.



Рис. 7.72 Первичный сифилитический аффект у пациентки 20 лет.

выявляется случайно. При орально-генитальном контакте первичные очаги могут локализоваться в области рта, а при анальном контакте — в анальной области.

Возбудитель. Спирохета *Treponema pallidum* представляет собой маленькую спиральную бактерию (с. 21). Она не растет на искусственных средах и может быть размножена лишь в яичках кроликов.

Клиническая картина:

Первичный сифилис. Через 3–4 нед. после инфицирования появляются узелки, которые превращаются в безболезненные язвы (шанкры), располагающиеся на твердом основании (рис. 7.71, 7.72). Регионарные лимфатические узлы увеличиваются, однако они остаются безболезненными. Язвы не кровоточат, при надавливании из них может быть получен секрет, содержащий большое количество *Treponema pallidum*. Заживление язв происходит через 4–8 нед., даже при отсутствии лечебных мероприятий.

Вторичный сифилис. Кожная сыпь (экзантема) появляется через 6–12 нед. после инфицирования; она может или исчезнуть в течение нескольких дней, или сохраняться в течение нескольких месяцев (рис. 7.73, 7.74). У большинства пациентов кроме экзантемы выявляются патологические элементы кожи и слизистых оболочек (сифилиды). Эти изменения сопровождаются генерализованной лимфаденопатией. Кроме того, у некоторых пациентов могут поражаться глаза, кости, суставы и внутренние органы.

В течение этого периода поражаются также мозговые оболочки. В области гениталий могут появляться гипертрофированные плоские папулы, называемые плоскими кондиломами (рис. 7.75); эти элементы являются контагиозными.

Латентный сифилис. Эта стадия может продолжаться длительное время, в течение которого у пациента отсутствуют клинические симптомы заболевания. Через 2 года после первичной инфекции пациент обычно становится неконтагиозным.



Рис. 7.73 Та же пациентка, что на рисунке 7.72; несмотря на терапию макролидом (выбран из-за аллергии на пенициллин) через 4 нед. появились экзантемы (пятнистые сифилиды), характеризующие вторичный сифилис.



Рис. 7.74 Та же пациентка, что на рисунке 7.73. Показаны увеличенные сифилитические кожные элементы (папулы) вторичного сифилиса.

Поздний, или третичный, сифилис. Эта стадия сифилиса может принимать различные клинические формы. Например, поздний доброкачественный третичный сифилис возникает через 3–10 лет после первичной инфекции и характеризуется появлением гранулематозных элементов (гумм). Они могут появляться как на коже, так и в любой другой ткани или внутреннем органе человека.

Сердечно-сосудистая форма сифилиса. Эта форма проявляется лишь через 10–25 лет.

Нейросифилис (менингovasкулярный сифилис) развивается у 10–12% больных сифилисом, не получающих терапию. Эта форма сифилиса, кото-

рая проявляется общим параличом с прогрессирующей деменцией и спинной сухоткой (*tabes dorsalis* – задний спинальный склероз), в настоящее время встречается редко.

Факторы особого риска:

- ▶ Передача инфекции эмбриону или плоду во время беременности (с. 233).
- ▶ Отдаленные последствия сифилиса: сердечно-сосудистый сифилис, нейросифилис.

Диагностика:

- ▶ *Обнаружение возбудителя.* Используется секрет первичных патологических элементов; изредка можно обна-



Рис. 7.75 Плоские кондиломы. (Фото предоставлено проф. Vilek, Лейпциг, Германия.)

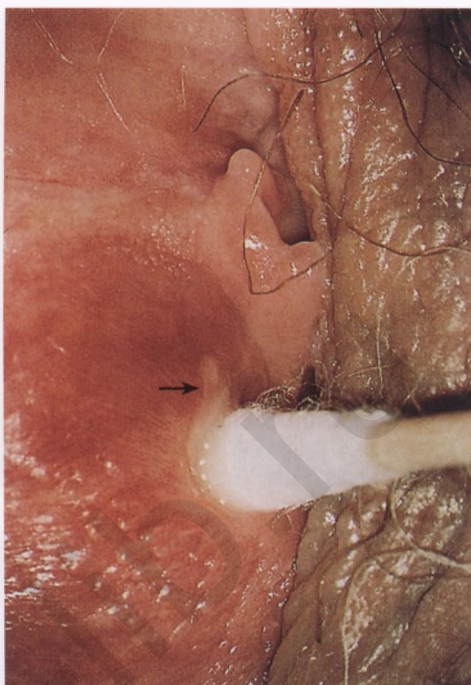


Рис. 7.76 Бартолинит у пациентки 31 года. Определяются отек правой части вульвы и выделение желтого секрета из протока бартолиновой железы (стрелка).

ружить трепонем во вторичных элементах:

- флуоресцентная реакция;
- микроскопия в темном поле.

► **Серодиагностика:**

- реакция гемагглютинации *Treponema pallidum* (реакция ТРНА или РПГА): используется для скрининга перенесенной инфекции *Treponema pallidum*. Реакция остается положительной до конца жизни пациента;
- реакция VDRL (реакция Исследовательской лаборатории венерических заболеваний) (модификация реакции микропреципитации с кардиолипином) или реакция фиксации комплемента (РФК) с использованием кардиолипина (или антигена *T. Pallidum*); обе реакции являются неспецифичными, однако имеют большое значение для оценки текущей инфекции (и, следовательно, необходимости терапии) или для монито-

ринга эффективности терапии. Возможны перекрестные реакции при коллагенозах и ревматизме;

- обнаружение IgM-антител; возможно использование реакции иммунофлуоресценции–абсорбции с бледной трепонемой (реакция FTA–ABS) или реакции гемабсорбции в твердой фазе (реакция SPHA).

Терапия:

- Внутримышечное ежедневное введение клемизол пенициллина G, 1–2 млн МЕ/сут. В настоящее время эта терапия используется редко.
- Внутримышечное введение 2,4 млн МЕ бензатин бензилпенициллина (в каждую ягодицу вводится половина этой дозы); в случае свежего, неосложненного сифилиса препарат вводится однократно, при возникновении заболевания во время беременности либо при осложненном его течении терапия проводит-



Рис. 7.77 Абсцесс бартолиновой железы у пациентки 28 лет.

ся трехкратно, с недельным интервалом.

При наличии у пациентки аллергии на пенициллин могут применяться следующие препараты:

- ▶ цефтриаксон (2 г/сут., в/в);
- ▶ доксицилин (200 мг/сут.);
- ▶ эритромицин (2 г/сут.).

Макролиды оказались не так эффективны, как это ожидалось изначально. Их применение оказалось недостаточным при лечении сифилиса у беременных. Наш собственный опыт подтвердил существующие мнение о неэффективности макролидов для лечения сифилитической инфекции: у юной небеременной пациентки астенического телосложения с аллергией на пенициллины на фоне лечения рокситромицином развился вторичный сифилис с пятнисто-папулезной экзантемой.

Длительность терапии. По меньшей мере 2 нед. на первом году инфекции и не менее 3 нед. на втором году.

Для выявления неэффективности терапии требуется повторный серологический мониторинг (в течение 2 лет). Снижение серологических показателей (VDRL-тесты и анализы на IgM) происходит очень медленно, в течение нескольких месяцев.

Внимание. До начала эры применения антибиотиков спонтанное выздоровление отмечалось примерно у 50% пациентов. Гуморальные антитела не защищают от реинфекции, хотя образуются они всегда, что делает серологическую диагностику сифилиса довольно достоверной.

Дифференциальный диагноз. Синдром Бехчета, повреждения травматического характера, карцинома.

Бартолинит, эмпиема и киста бартолиновой железы

Бартолинит обычно возникает в результате нарушения проходимости выводного протока большой железы преддверия (бартолиновой железы) с последующим инфицированием локальной микрофлорой (кишечные бактерии) и воспалением. Бартолинит может развиваться на фоне более часто встречающейся кисты бартолиновой железы. Воспаление железы всегда сопровождается болью и гиперемией. Значительно реже встречается первичная инфекция, вызываемая такими возбудителями, как гонококк или золотистый стафилококк.

Возбудители:

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*.
- ▶ *Staphylococcus aureus*.
- ▶ *Escherichia coli*.
- ▶ Анаэробы (разновидности *Bacteroides*, пептококки, пептострептококки и т.д.).

Патогенез. Большая железа преддверия, выводной проток которой открывается вблизи входа во влагалище, мо-



Рис. 7.78 Киста бартолиновой железы (умеренно выраженная) у пациентки 33 лет.

жет подвергаться инфицированию, что приводит к возникновению сначала бартолинита, а затем абсцесса бартолиновой железы. Это вызывает болезненный отек железы или ее протока, обычно с одной стороны. При наличии таких возбудителей, как гонококки, воспаление приводит к формированию абсцесса, тогда как отек бартолиновой железы при закупорке ее протока, несомненно, является фактором, предрасполагающим к инфицированию условно-патогенной кишечной флорой.

Клиническая картина. Бартолитит проявляется болезненностью железы, односторонней гиперемией и отеком в центральной части вульвы с одной стороны (рис. 7.76, 7.77). Иногда, при надавливании на железу, из ее протока может выделяться желтоватый секрет, содержащий большое количество лейкоцитов.

Клиническая картина бартолинита отличается от клинической картины кисты бартолиновой железы; причиной

последней является нарушение проходимости выводного протока железы при отсутствии инфекции и воспаления (рис. 7.78). Эти кисты безболезненны, дискомфорт обычно причиняет лишь их значительный размер. В связи с отсутствием субъективных ощущений у пациентки эти кисты могут существовать в течение длительного времени.

Диагностика:

- ▶ **Клиническая картина.** Характерны глубокая локализация отека, его плотная консистенция и болезненность.
- ▶ **Ультразвуковое исследование.**
- ▶ **Бактериологическое исследование** требуется лишь в случае рецидива бартолинита либо для исключения сексуально-трансмиссивного пути передачи заболевания.

Терапия:

- ▶ **Марсупиализация** (образование открытого кармана путем иссечения латеральной стенки железы с подшиванием ее краев к коже) рекомендуется также в случае неинфицированной кисты бартолиновой железы.
- ▶ **Антибиотики** назначаются лишь при выявлении возбудителя либо при невозможности проведения марсупиализации.
- ▶ **Возможна спонтанная перфорация** кисты; кисты довольно часто рецидивируют даже после прокола стенки.

Гнойный гидраденит/ свищевая пиодермия

Гнойный гидраденит (так называемое апокриновое акне) является редко встречающейся вторичной бактериальной инфекцией протоков апокриновых потовых желез, развивающейся после закупорки волосяного фолликула. У пациентов, имеющих особую предрасположенность, абсцессы потовых желез склонны преобразовываться в свищи (свищевая пиодермия, или «болезнь лисьих нор»). Клинически и гистологически это состояния нередко трудно отличить от псевдоскрофулодермы (acne conglobata). Оно про-



Рис. 7.79 Свищевая пиодермия у пациентки 27 лет, существующая в течение 5 лет.

является рецидивирующими гнойными выделениями и рубцеванием паравульварной области.

Гидраденома представляет собой неопасное кистозное расширение потовых желез. В связи с низкой встречаемостью обоих заболеваний неизвестно, имеется ли между ними какая-либо связь.

Возбудитель. При культуральном исследовании обнаруживаются различные представители кожной микрофлоры (*Staphylococcus epidermidis*, стрептококки). По результатам бактериологического исследования изначально может быть заподозрен фолликулит, однако типичный возбудитель последнего (*Staphylococcus aureus*) не выявляется.

Клиническая картина. Вначале отмечается зуд или жжение, может возникать боль, однако чаще всего заболевание не сопровождается каким-либо дискомфортом. Пациентка может предъяв-

лять жалобы на рецидивирующие гнойные пузырьки и прогрессирующее рубцевание, затрудняющее половую жизнь. Тяжесть поражения кожи меньше, чем при псевдоскрофулодермии.

Гнойный гидраденит чаще встречается в области подмышек, тогда как свищевая пиодермия чаще возникает в области вульвы. Оба состояния развиваются лишь после завершения периода полового созревания. На коже появляются красно-коричневые, серовато-синие, плотные узелки (рис. 7.79). Узелки перфорируются спонтанно либо при надавливании на них, в результате чего появляется мутная жидкость, содержащая большое количество лейкоцитов.

Диагностика:

- ▶ Клиническая картина.
- ▶ Бактериологическое исследование для дифференцировки с фолликулитом и стафилодермией, вызванными *Staphylococcus aureus*.
- ▶ Биопсия.

Терапия:

- ▶ Рассечение узелков; при последующем заживлении могут образовываться грубые рубцы.
- ▶ Иссечение пораженного участка. Системная антибактериальная терапия не приводит к эрадикации инфекции.

Шаровидные угри (Acne conglobata)

Данное заболевание представляет собой воспаление сальных желез, поражающее перивульварную и частично паховую области. Проявляется хроническим узловатым воспалением кожи, сопровождающимся гнойным отделяемым и грубым рубцеванием кожи.

Область входа во влагалище и само влагалище не поражаются, и влагалищная флора имеет преимущественно нормальный состав. При культуральном исследовании гноя, полученного из воспаленных узелков, обычно удается получить лишь флору кишечника или кожи (рис. 7.80).

Причина заболевания неизвестна. Терапия антибиотиками не дает эф-



Рис. 7.80 Шаровидные угри у пациентки 18 лет.

фекта. Некоторому облегчению течения заболевания способствуют гигиена кожи и уменьшение числа микробов в пораженной области. В тяжелых случаях (рис. 7.80, 7.81а, б) добиться излечения или остановки прогрессии инфекции можно лишь при помощи хирургической реверсии пораженного участка кожи с использованием перемещенного кожного лоскута.

Фактор риска: курение.

Инвазия лобковыми вшами (педириаз)

Даже в настоящее время любой зуд, возникающий в покрытой волосным покровом лонной области – в особенности усиливающийся ночью, в теплой постели, – должен вызывать подозрение о возможности инвазии лобковыми вшами (лобковый педикулез, паховый педириаз).

Возбудитель. Лобковая вошь, *Phthirus pubis* (рис. 7.82) достигает около 2 мм в длину. Она отличается от вшей других видов своими хорошо развиты-



Рис. 7.81а Та же пациентка, что на рисунке 7.80, через 4 года.



Рис. 7.81б Та же пациентка, что на рисунке 7.81а, через 6 лет.



Рис. 7.82 Инвазия лонной области лобковыми вшами. Лобковая вошь зацепилась за два лонных волоса. Гниды здесь не видны.



Рис. 7.83 Лобковый педикулез у пациентки 24 лет. Определяются лобковые вши и гниды.

ми второй и третьей парой ног и двумя придатками заднего сегмента тела. Цикл развития занимает 3 нед.

Частота. Менее чем у 0,1% пациентов.

Пути передачи:

- ▶ Половой контакт.
- ▶ Через матрасы и одеяла (в них возбудитель может сохранять жизнеспособность до 24 ч).

Клиническая картина и диагностика:

- ▶ Расчески в области волосяного покрова лонной области.
- ▶ При осмотре области лона под кольпоскопом обнаруживаются светло-желтые лобковые вши, располагающиеся между лонными волосками непосредственно над поверхностью кожи либо погруженные в волосяные фолликулы.
- ▶ При кольпоскопии могут также выявляться гниды (яйца вшей), которые крепятся на 2–3 мм выше линии роста волос при помощи водостойкой клейкой субстанции (рис. 7.83).

- ▶ Кольпоскопически также могут быть обнаружены шарики фекалий вшей и корки крови, расположенные на коже между лонными волосками.
- ▶ Иногда на коже появляются голубые пятна, представляющие собой экзематозное поражение кожи, вызываемое веществами, передающимися с укусами вшей.

Терапия (местная) при инвазии лобковыми и головными вшами:

- ▶ Перметрин используется преимущественно в США, применяется однократно; препарат не следует назначать беременным.
- ▶ Эмульсия линдан, музельфен; эти препараты по возможности также не следует назначать во время беременности.
- ▶ Пиретрины: могут применяться при беременности.
- ▶ Малатион.

Продолжительность терапии. От 1 до 3 дней. Удаление лобковых вшей не требуется.



Рис. 7.84 Чесотка у пациентки 41 года.

Лечение рекомендуется повторить через 8 дней. После каждого проведенного курса лечения следует проконтролировать эффективность терапии.

Неэффективность терапии указывает на неполное уничтожение гнид (имеются сообщения о случаях лекарственной резистентности вшей, однако чаще имеют место случаи неправильного применения препаратов). За исключением перметрина ни один из препаратов не обладает достаточной активностью в отношении яиц вшей.

Инвазия клещами (чесотка) _____

Клещи представляют собой разнородную группу эктопаразитов. Относительно безвредными являются клещи домашней пыли, которые иногда могут вызывать аллергические реакции, и клещи волосяных фолликулов (*Demodex folliculorum*).

Самки чесоточного клеща, *Sarcoptes scabiei hominis*, могут вызывать воспаление, зарываясь в кожу, где они откла-

дывают свои яйца. Данное заболевание широко известно как чесотка.

Клиническая картина. Проявляется зудящими узелками и небольшими корочками, которые распространяются на другие участки тела (рис. 7.84).

Диагностика:

- ▶ **Клиническая картина.**
- ▶ **Биопсия** (диагноз подтверждается при обнаружении шариков фекалий; сами клещи обнаруживаются редко).

Терапия. Используется та же терапия, что и при педикулезе.

Дифференциальная диагностика вульвита неинфекционного генеза _____

Синдром Бехчета

(Дифференциальная диагностика с сифилисом, генитальным герпесом, шанкром, карциномой)

В случае, если глубокие, болезненные язвы располагаются на нескольких участках вульвы (рис. 7.85, 7.86), возможно, имеет место одна из форм синдрома Бехчета, рецидивирующего воспалительного заболевания, характеризующегося поражением мелких сосудов. Причиной глубокого некроза отчасти является васкулит неустановленной этиологии. Эффективность местной терапии кортизоном позволяет предположить наличие фоновой иммунной патологии. Если терапия начата с запозданием, глубокий некроз может привести к повреждению тканей, заживление которых обычно занимает несколько недель. В течение очень долгого времени синдром Бехчета ошибочно принимали за рецидивирующий генитальный герпес, что связано с рецидивирующим характером последнего.

При первичном возникновении единичной язвы необходимо исключить сифилис на основании серодиагностики.



Рис. 7.85 Синдром Бехчета у пациентки 35 лет (самая ранняя стадия).

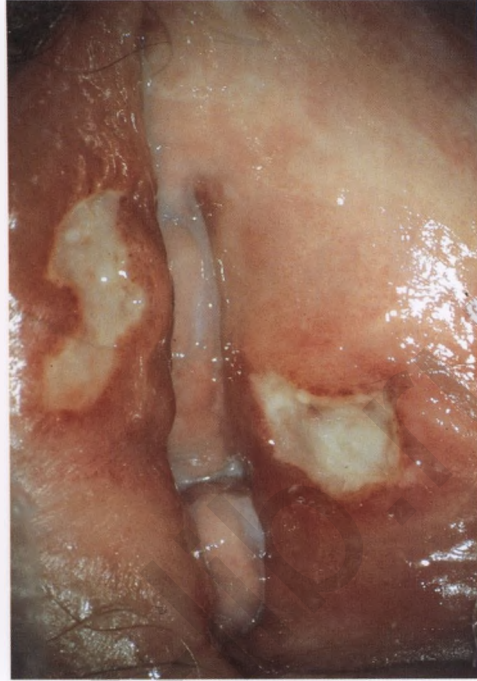


Рис. 7.86 Синдром Бехчета у пациентки 28 лет при беременности сроком 12 нед.



Рис. 7.87 Небольшая карцинома вульвы у пациентки 56 лет.

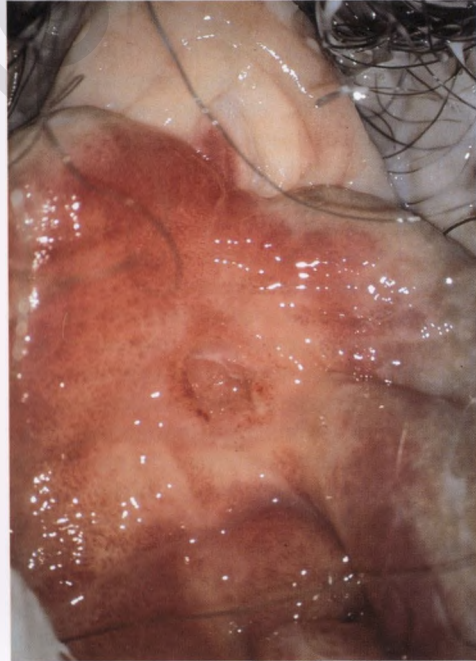


Рис. 7.88 У той же пациентки, что на рисунке 7.87, после терапии кремом EMLA определяется контактный дерматит, возникший в результате многократного применения местных препаратов.



Рис. 7.89 Небольшая карцинома вульвы (стрелка) в области хронического воспаления вульвы у пациентки 50 лет.

Карцинома вульвы

(Дифференциальный диагноз с синдромом Бехчета, травматическим повреждением)

В случае, если язва не заживает в течение многих недель (рис. 7.87), следует заподозрить злокачественную опухоль. У пациенток, имеющих язву, не заживающую либо незначительно уменьшающуюся в размерах после терапии кортизоном, даже при отрицательном результате гистологического исследования следует проводить последующие контрольные биопсии для исключения карциномы. Многократная местная терапия может стать причиной дополнительных проблем (рис. 7.88). На рисунке представлена вульва той же пациентки, что и на рисунке 7.87, после нанесения крема EMLA (местно обезболивающий крем, содержащий лидокаин и прилокаин) перед проведением биопсии. В данном случае контактный дерматит развился либо после применения крема, либо

существовал до этого и способствовал злокачественному росту.

Биопсию также следует выполнять при появлении нового узелка в области хронического воспаления (как на рис. 7.89); в данном случае маленькая карцинома вульвы могла развиться на фоне хронического воспаления. То же касается других хронических воспалительных процессов вульвы, таких как склеротический лишай или, реже, плоский лишай.

Контактный вульвит

(Дифференциальный диагноз с кандидозом, первичным генитальным герпесом, плазмочитарно-клеточным вульвитом)

Этот тип вульвита возникает в ответ на повторный контакт с веществами, которые применяются в области вульвы с лечебной либо гигиенической целью, что в конечном счете может привести к возникновению аллергии на эти вещества (рис. 7.90). Пациентки обычно предъявляют жалобы на чувство жжения, возникающее в области вульвы при применении определенных веществ, например крема EMLA, который часто используется с целью обезболивания перед биопсией.

Локальный лекарственный дерматит

(Дифференциальный диагноз с кандидозом, первичным генитальным герпесом, плазмочитарно-клеточным вульвитом)

Область гениталий является местом преимущественного возникновения этого аллергического состояния, которое характеризуется повреждением кератиноцитов с образованием вакуолей и одноклеточным некрозом.

Изначально заболевание часто принимали за кандидоз или генитальный герпес. Диагноз ставится на основании клинической картины (гиперемия,



Рис. 7.90 Контактный дерматит, возникший в результате многократного применения местных препаратов по поводу зуда и жжения.



Рис. 7.91 Лекарственная экзантема вульвы, вызванная ко-тримоксазолом, у пациентки 41 года и проявляющаяся отеком, гиперемией и слущиванием кожи.

отек, слущивание эпителия; рис. 7.91), невозможности обнаружения возбудителя, отсутствия лейкоцитов в выделениях и, в первую очередь, на основании гистологического исследования биоптата. В данном случае дискомфорт облегчается лишь при местном применении кортизона.

К сожалению, это заболевание не может быть диагностировано при проведении аллергических проб, так как, согласно названию «локальный лекарственный дерматит», локализация проявлений данного состояния ограничена местом возникновения реакции, в частности областью гениталий.

Эрозивный плоский лишай

(Дифференциальный диагноз с кандидозом, плазмощитарно-клеточным вульвитом)

Диагностике данного состояния способствуют анамнестические данные

пациентки: заболевание характеризуется симметричным расположением четко ограниченных зон гиперемии (эрозии) и прогрессией в течение многих месяцев и даже лет (рис. 7.92).

Поражение области гениталий сопровождается выраженным дискомфортом, так как чувство жжения в области входа во влагалище может быть очень болезненным, что связано с возможностью попадания сюда мочи. В связи с тем, что половая жизнь на фоне хронического воспаления часто становится невозможной, могут возникать проблемы с половым партнером. Диагноз ставится на основании клинической картины, которая характеризуется симметрично расположенными участками гиперемии (эрозии) с четкими границами и одновременным поражением полости рта, а также на основании результатов биопсии. При этом заболевании помогают лишь проводимая в достаточном объеме кортикостероидная терапия и, при необходимости, иссечение пораженных тканей.

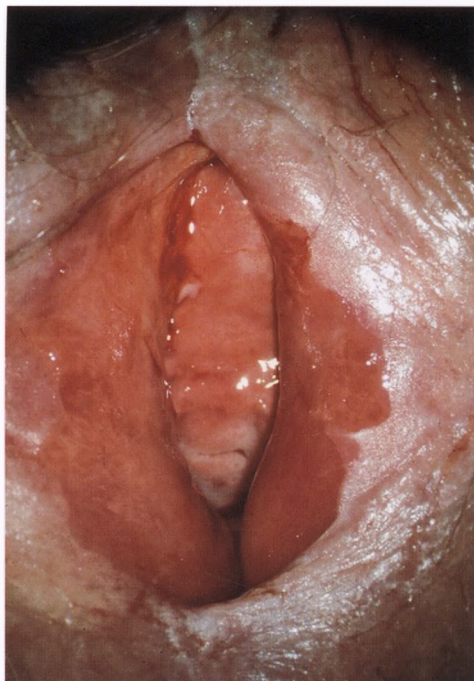


Рис. 7.92 Эрозивный плоский лишай у пациентки 50 лет; определяется четкая граница между эрозией и здоровой кожей.



Рис. 7.93 Псориаз вульвы у пациентки 35 лет. Повторная противогрибковая терапия была безуспешной.

Простой псориаз вульвы

(Дифференциальный диагноз с хроническим кандидозом)

В течение продолжительного времени это заболевание принимали за хронический кандидоз, что связано с тем, что клиническая картина последнего также характеризуется хронической гиперемией (рис.7.93) и зудом. Хотя возникновение кандидоза на псориатически измененной коже является вполне ожидаемым явлением. Поэтому мониторинг эффективности противогрибковой терапии необходим во всех хронических случаях грибковой инфекции. Диагноз может быть заподозрен на основании клинической картины: чаще всего это симметричные, плоские участки гиперемии, граничащие с неизменной кожей. Диагноз подтверждается при гистологическом исследовании биоптата, которое должно проводиться опытным гистологом.

Вульгарная пузырчатка

(Дифференциальный диагноз с герпесом)

Это редкое, тяжелое иммунное заболевание, характеризующееся одновременным поражением полости рта и вульвы и выраженной болезненностью кожных элементов. Диагноз подтверждается при обнаружении иммунных комплексов. Терапия включает системное назначение кортизона (начиная, например, с 60 мг кортизона). Дерматолог должен подтвердить диагноз и назначить лечение.

Пемфигоид

(Дифференциальный диагноз с генитальным герпесом, кандидозом, фолликулитом)

Это редкое, менее тяжелое иммунное заболевание, сопровождающееся по-

явлением пузырьков (рис. 8.10, с. 251) Диагностика заболевания затруднена. Диагноз подтверждается при биопсии, по наличию иммунных комплексов в биоптате и сыворотке крови. Лечение включает назначение кортизона или азатиоприна.

Травматические повреждения/гематомы

Повреждения, возникающие при падении либо при трении, сопровождающем половой акт, могут быть очень болезненными. Диагноз ставится на основании анамнестических данных и клинической картины, которая характеризуется нередко симметричными ссадинами (рис. 7.94) при отсутствии патогенной флоры. При возникновении гематом их рассечение является неправильным подходом; это может принести лишь вред и повысить риск инфекции. Гематомы спонтанно подвергаются обратному развитию. Наиболее адекватным лечением будут охлаждение (сразу после повреждения) и медикаментозное обезболивание.



Рис. 7.94 Повреждение вульвы у пациентки 22 лет; определяются симметричные ссадины после полового акта.

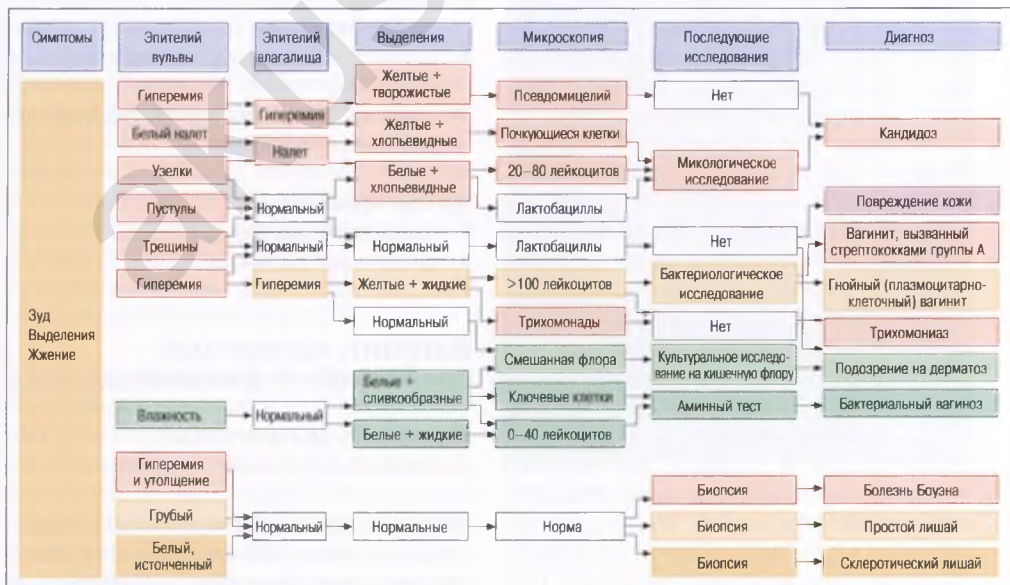


Рис. 7.95 Алгоритм диагностики инфекционных заболеваний.

Инфекции влагалища (вагиниты)

Почти все патогенные микроорганизмы, способные инфицировать вульву, могут также вызывать воспаление влагалища (рис. 7.95). Однако инфекции влагалища сопровождаются значительно меньшим дискомфортом, так как влагалище, особенно его проксимальная часть, скудно иннервируется сенсорными нервными волокнами. Довольно часто вульва и влагалище инфицируются одновременно.

Основным симптомом вагинита (или кольпита) являются патологические выделения. Болевой синдром тем более выражен, чем большая часть вульвы инфицируется одновременно с влагалищем.

В отличие от вульвы, где среда относительно сухая, влагалищу свойственна влажная среда, которая способствует размножению микроорганизмов и, следовательно, возникновению вагинальных инфекций, таких как трихомониаз и бактериальный вагиноз. В связи с анатомической близостью влагалища к перианальной области оно постоянно обсеменяется кишечной флорой. Рост этих бактерий контролируется лактобациллярной флорой (при условии ее полноценности) и иммунной системой. Таким образом, лактобациллы играют значимую роль в предотвращении бактериальных инфекций влагалища.

Вагинит характеризуется появлением выделений, которые отличаются от обычных выделений и содержат лейкоциты (лейкорей). Гиперемия влагалища сама по себе не является признаком вагинита, так как вследствие тонкости эпителия, покрывающего слизистую влагалища, последняя может казаться гиперемированной.

В качестве примера мы хотим привести одно наблюдение. Пациентка была больна в течение длительного времени, с тех пор как на основании гиперемии слизистой влагалища ей поставили диагноз хронического вагинита, не поддающегося терапии. Однако, принимая во внимание нормаль-

ный характер выделений и отсутствие другой симптоматики, гиперемия влагалища у данной пациентки была расценена как вариант сосудистого рисунка (рис. 7.96).

Дерматозы, при отсутствии дефекта эпителия, не приводят к возникновению лейкореи. В этом случае большое количество лейкоцитов (>40 в поле зрения при увеличении $\times 400$) может быть проявлением цервицита.

Лишь небольшое число патогенных микроорганизмов способно вызвать вагинит. Многослойный плоский эпителий отличается высокой устойчивостью. Большинство бактерий, обнаруживаемых при возникновении жалоб, являются представителями колонизирующей микрофлоры кишечника и кожи и не обязательно служат причиной жалоб, скорее всего являясь признаком неадекватной гигиены.

Выделяют следующие формы вагинита:

Инфекции:

- ▶ дрожжевая инфекция (вызывается почти исключительно *Candida albicans*);
- ▶ трихомониаз;
- ▶ вагинит, вызванный стрептококками группы А;
- ▶ вагинит, вызванный золотистым стафилококком;
- ▶ вагинит, связанный с генитальным герпесом;
- ▶ гнойный вагинит (плазмодитарно-клеточный вагинит).

Другие причины:

- ▶ атрофический вагинит;
- ▶ эрозивный вагинит.

Вагинит, вызванный грибковой инфекцией

Вагинит, вызванный *Candida albicans*

Избирательное инфицирование влагалища дрожжевыми грибами встречается редко, тем не менее, некоторые пациентки жалуются только на выделе-



Рис. 7.96 Вагинит у пациентки 48 лет, существовавший в течение 10 лет и расцениваемый как неподдающийся терапии, однако представляющий собой лишь безобидный сосудистый рисунок.

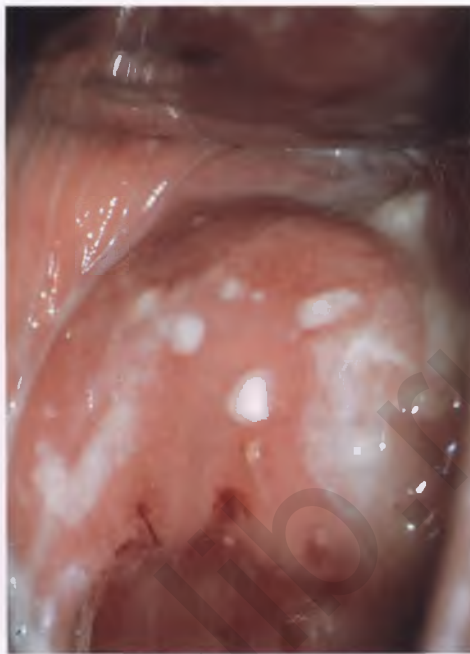


Рис. 7.97 Вагинит, вызванный *Candida albicans*, у пациентки 30 лет.

ния, при этом область вульвы имеет обычно нормальный вид.

Возбудитель. *Candida albicans*, изредка другие грибы семейства *Candida*.

Частота. Примерно 90% грибковых инфекций влагалища вызывается *Candida albicans*, при этом пораженными оказываются 5–8% всех гинекологических больных. Если принимать во внимание лишь те формы дрожжевого вагинита, которые сопровождаются четкими признаками воспаления, *Candida albicans* выявляется почти в 100%.

Клиническая картина. Симптомами заболевания являются зуд, чувство жжения, боль и выделения. Клинические проявления вагинита могут варьировать от яркой гиперемии с отдельными хлопьевидными выделениями белого цвета (рис. 7.97) до обильных выделений желтого цвета, имеющих творожистую консистенцию (рис. 7.98).

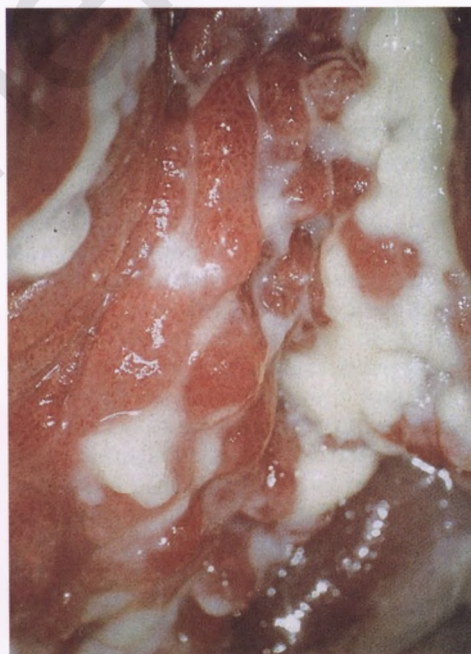


Рис. 7.98 Вагинальный кандидоз. Определяются творожистые, хлопьевидные желтоватые выделения, покрывающие гиперемизированную влагалищную стенку; выделения представляют собой слущенные клетки эпителия, гифы грибов и лейкоциты.

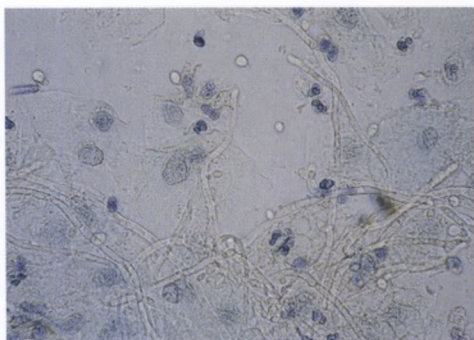


Рис. 7.99 Микроскопическая картина инфекции *Candida albicans*, имеющей клинические проявления. На влажном препарате выделений, окрашенном метиленовым синим, определяются псевдомицелии.

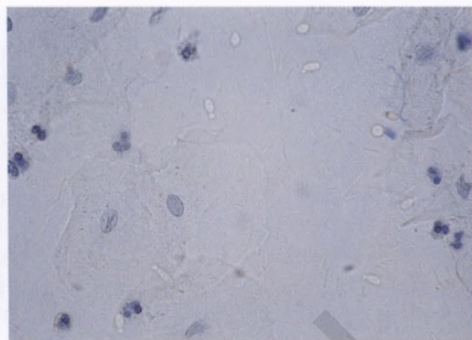


Рис. 7.100 Микроскопическая картина при бессимптомной колонизации влагалища *Candida (Torulopsis) glabrata*. На влажном препарате выделений, окрашенном метиленовым синим, определяются почкующиеся клетки, псевдомицелии не обнаруживаются.

В крайних случаях вся слизистая оболочка влагалища может быть выстлана густым желтовато-белым налетом. Стенки влагалища обычно гиперемированы. При одновременном поражении вульвы заболевание сопровождается зудом и дискомфортом, тогда как при изолированной инфекции влагалища дискомфорт может отсутствовать.

Диагностика:

- ▶ **Микроскопия.** В случае поражения влагалища грибы значительно легче, чем при поражении вульвы, обнаруживаются при микроскопическом исследовании выделений. Обнаружение псевдомицелия (рис. 7.99) позволяет с практически абсолютной уверенностью сказать о наличии инфекции *Candida albicans*, при этом дальнейшие диагностические тесты не требуются. В случае выраженной воспалительной реакции обнаруживается большое количество гранулоцитов (рис. 7.10, с. 107).
- ▶ **Культуральное исследование.** Требуется лишь в том случае, если при микроскопии не обнаруживаются гифы дрожжей либо обнаруживаются только почкующиеся клетки (рис. 7.100) (см. также с. 46).

Терапия. Лечение считается необходимым при клинических проявлениях

грибкового вагинита, при обнаружении псевдомицелиев, лейкоцитов или только почкующихся клеток, а также во время беременности в случае выявления *Candida albicans* при культуральном исследовании.

При бессимптомном течении инфекции и микроскопически нормальной влагалищной флоре, когда *Candida albicans* обнаруживается только при культуральном исследовании, лечение не рекомендуется. Почти у 15% женщин *C. albicans* может расти в жидкой культуральной среде как колонизирующий микроорганизм (в очень малых количествах).

При кандидозе влагалища используется тот же терапевтический подход и те же препараты, что и при кандидозе вульвы (см. выше).

Безвредные виды дрожжевых грибов, встречающиеся во влагалище

Иногда при микроскопии влагалищных выделений женщин, не имеющих клинической симптоматики, может обнаружиться большое количество почкующихся клеток при незначительном количестве лейкоцитов (рис. 7.100). Это указывает на возможную колонизацию влагалища безвредными видами дрожжевых грибов. Для подтверждения

Таблица 7.4 Встречаемость различных видов дрожжевых грибов. Данные получены от 230 женщин после культурального исследования и дифференцировки (Женский госпиталь при университете Фрайбурга, Германия)

Вид дрожжей	Частота
<i>Candida albicans</i>	205 (89%)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (0,4%)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (0,4%)
<i>Candida krusei</i>	0
<i>Candida stellatoidea</i>	0
<i>Candida glabrata</i>	11 (5%)
Другие грибы рода <i>Candida</i>	2 (0,9%)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2 (0,9%)
<i>Torulopsis inconspicua</i>	3 (1,3%)
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida lusitanae</i>	1 (0,4%)
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida glabrata</i>	2 (0,9%)
<i>Candida albicans</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	1 (0,4%)

и патологические выделения отсутствуют. Если пациентка предъявляет жалобы на зуд или жжение либо если вагинит сопровождается гиперемией слизистой оболочки влагалища или лейкореей, следует искать другие причины данного состояния. Дрожжевые грибы часто входят в состав флоры аногенитальной области и нередко появляются на фоне различных повреждений кожи, избыточной половой гигиены, контактного дерматита, дерматоза или вагинита другой этиологии (см. рис. 7.95). Эти состояния также должны исключаться, хотя бы в том случае, если противогрибковая терапия не приводит к устранению симптоматики.

Диагностика:

- **Микроскопия.** Обнаруживаются лишь почкующиеся клетки и незначительное количество гранулоцитов, либо последние вообще отсутствуют. Наличие большого числа почкующихся клеток указывает на инфекцию *C. glabrata*; крупные, удлинённые почкующиеся клетки могут быть как пекарскими дрожжами, так и *C. albicans*.
- **Культуральное исследование** имеет большое значение для типирования этих дрожжевых грибов.

этого всегда следует проводить культуральное исследование с идентификацией микроорганизма.

К безвредным дрожжевым грибам относятся (табл. 7.4 и табл. 1.2, с. 22):

- ***Candida* (ранее *Torulopsis*) *glabrata*:** небольшие почкующиеся клетки, которые размножаются только путем деления и не обладают адгезивными свойствами.
- ***Saccharomyces cerevisiae*:** крупные, удлинённые почкующиеся клетки (пивные или пекарские дрожжи).
- ***Geotrichum candidum*:** крупные безвредные дрожжи, образующие несовершенные гифы и встречающиеся в испражнениях и молочных продуктах.

Частота. Примерно 5–10% всех выделенных дрожжевых грибов представлены *Candida glabrata* и 1–2% – *Saccharomyces cerevisiae*. У женщин с кандидозом *C. glabrata* часто появляются вместе с *C. albicans*. После лечения *C. glabrata* сохраняются, так как противогрибковые препараты не подавляют или незначительно подавляют дрожжевые грибы этого вида.

Клиническая картина. Обычно присутствие этих дрожжевых грибов во влагалище не сопровождается дискомфортом. Гиперемия влагалищной стенки

Терапия. При отсутствии жалоб от лечения следует воздержаться. При возникновении жалоб следует в первую очередь исключить другие возможные причины возникшей симптоматики. Противогрибковая терапия не приводит к излечению, так как традиционные антимикотики в данном случае малоэффективны. Более эффективным считается циклопирокс оламин. В лабораторных условиях итраконазол обладает несколько более высокой эффективностью, чем флуконазол. Терапия высокими дозами флуконазола (800 мг/сут. в течение 8–10 дней) считается абсолютно неоправданной, если принять во внимание практически полное отсутствие жалоб, вызываемых этим возбудителем.



Рис. 7.101 Первичный генитальный герпес с патологическими элементами (стрелка), в том числе и во влагалище.

Вагинит, вызванный вирусной инфекцией

Инфекция влагалища, вызванная вирусом простого герпеса

Первичная герпетическая инфекция практически никогда не локализуется исключительно во влагалище, однако влагалище и особенно влагалищная часть шейки матки часто поражаются в случае генитального герпеса.

Рецидивирующий генитальный герпес может ограничиваться влагалищем, однако это также наблюдается редко. Его симптомами могут быть жгучая боль, выделения и умеренное повышение количества лейкоцитов. Тем не менее, для постановки диагноза рецидивирующего генитального герпеса должны быть либо идентифицированы специфические для герпеса поражения (рис. 7.101), либо обнаружен сам вирус. Поэтому при содержании в выделениях большого количества

ва гранулоцитов рецидивирующий генитальный герпес следует заподозрить лишь при исключении остальных возможных причин данного состояния. Специфические поражения обнаруживаются редко, даже при тщательном осмотре стенок влагалища с использованием кольпоскопа. Другим обстоятельством, указывающим на возможный рецидивирующий генитальный герпес, являются регулярность возникновения жалоб и их спонтанное разрешение в течение нескольких дней после появления; возникающие клинические проявления быстрее купируются при использовании ацикловира.

Серологическое исследование не имеет большого значения в диагностике данного заболевания, но оно позволяет исключить герпетическую инфекцию при отсутствии антигерпетических антител.

Более подробно данная проблема рассматривается в разделе, посвященном инфекциям вульвы, вызываемым вирусом простого герпеса.

Папилломавирусная инфекция влагалища

Патогенез и клиническая картина. В случае возникновения обширных остроконечных кондилом влагалище обычно поражается одновременно с вульвой, однако как количество разрастаний, так и размеры их во влагалище меньше.

ПВИ гениталий приводит к широкому распространению вируса в области вульвы, влагалища и шейки матки. Однако протяженность поражения может варьировать в значительной степени (рис. 7.102, 7.103). У некоторых пациенток имеются лишь крупные или мелкие либо плоские или остроконечные кондиломы во влагалищном своде или на боковых стенках влагалища.

Терапия. При локализации кондилом в области влагалища необходимость в терапии возникает редко. Динамический контроль и перфорационная



Рис. 7.102 Остроконечные кондиломы влагалища у пациентки 23 лет.



Рис. 7.103 Выраженные кондиломы влагалища у пациентки 20 лет при сроке беременности 21 нед.

биопсия имеют скорее психологическое значение, как для пациентки, так и для врача.

Более подробно вопрос о лечении рассмотрен в разделе, посвященном папилломавирусным инфекциям вульвы.

Дифференциальный диагноз. В случае развития папилломатоза влагалище и влагалищный вход имеют крайне грубую структуру. В отличие от кондилом (рис. 7.102) мелкие папулы полностью покрывают всю слизистую оболочку влагалища (рис. 7.69, с. 143). В сомнительных случаях для подтверждения диагноза проводят биопсию. Высокоспецифичные тесты, позволяющие обнаружить ВПЧ-специфичную ДНК, не имеют большого диагностического значения при папилломатозе, что связано с большой распространенностью субклинической папилломавирусной инфекции.

Вагинит, вызванный протозойной инфекцией

Трихомониаз

Трихомониаз является типичной влагалищной инфекцией, однако в развивающихся странах трихомонадная инфекция стала редкостью, в связи с чем вероятность ее возникновения иногда даже не рассматривается и заболевание остается недиагностированным. Трихомонады обнаруживаются лишь гинекологами, при микроскопическом исследовании. Трихомонады, содержащиеся в материале, полученном обычным тампоном и хранившемся в транспортной среде, теряют способность к окрашиванию и не обнаруживаются при традиционном бактериологическом исследовании. Привлечение специалиста-цитолога для постановки диагноза не дает больших преимуществ, так как чувствительность цитологического исследования составляет в лучшем случае 50%.

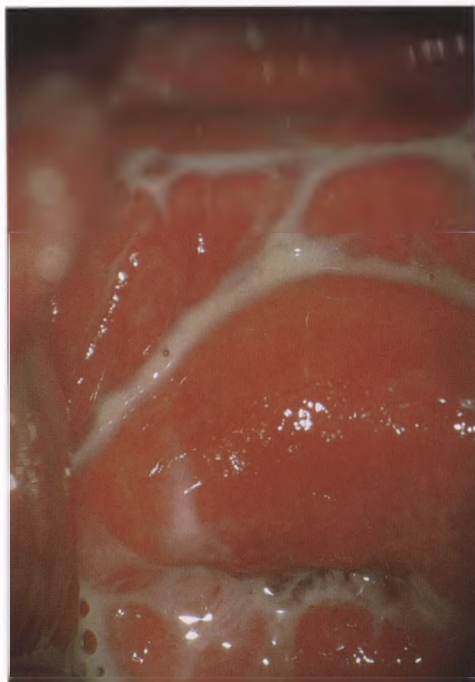


Рис. 7.104 Трихомонадный вагинит. Выраженная гиперемия влагалища и вульвы сопровождается желтоватыми, пенстыми выделениями.



Рис. 7.105а Трихомониаз с пятнистой гиперемией (макулезный/гранулярный вагинит).

Возбудитель. *Trichomonas vaginalis*.

Частота. Эта инфекция является одной из самых часто встречающихся инфекций, передаваемых половым путем; заболеваемость по всему миру составляет более 300 млн больных в год. В развитых странах заболевание встречается редко, его регистрируют у 0,1–0,3% гинекологических больных (в зависимости от категории пациентов).

Клиническая картина. Основным симптомом являются выделения, обычно желтоватые или зеленоватые, а в наиболее выраженных случаях пенстые. По консистенции выделения жидкие, иногда липкие. Среди жалоб наиболее выражено жжение, зуд менее интенсивен. Влагалище и влагалищная часть шейки матки всегда гиперемированы (рис. 7.104), часто покрыты крупными красными пятнами с неровными границами (рис. 7.105а) либо элементами, напоминающими таковые при ге-



Рис. 7.105б Трихомонадный кольпит с элементами, напоминающими герпетические. Правильный диагноз был поставлен лишь спустя 6 мес.

нитальном герпесе (рис. 7.105b). При тяжелом поражении вульвы и уретры инфекция может сопровождаться дизурией. У мужчин эти жалобы встречаются значительно реже, а некоторые женщины вообще не ощущают дискомфорта.

Многие пациентки отмечают неприятный запах выделений. В большинстве случаев причиной запаха является сопутствующий бактериальный вагиноз. Трихомонады также продуцируют специфический запах, однако он отличается от запаха, характеризующего бактериальный вагиноз. В редких случаях возможно возникновение трихомонадной инфекции на фоне нормальной лактобациллярной флоры. Однако повышение уровня лейкоцитов во влагалище является неотъемлемым признаком трихомониаза.

Трихомониаз может быть тяжелым, в этом случае он сопровождается значительным дискомфортом. В то же время, возможно бессимптомное существование трихомонадной инфекции в течение длительного времени (месяцы и годы) с возникновением клинических проявлений при появлении обстоятельств, благоприятствующих этому. В условиях равновесия между защитными системами организма и репродуктивной способностью трихомонад количество последних может быть настолько малым, что их присутствие не только не ощущается пациенткой, но и не обнаруживается врачом. Однако любое нарушение влагалищной среды — за счет других инфекций, раневого экссудата после операции, некротических тканей распадающейся карциномы шейки матки или тела матки — может привести к усилению размножения трихомонад и появлению клинической симптоматики.

Диагностика:

► *Клиническая картина.* Отмечаются выделения желтого цвета, иногда пенные (рис. 7.104), pH которых обычно выше 5 и которые часто сочетаются с пятнистой гиперемией влагалища (макулезный вагинит; рис. 7.105a).

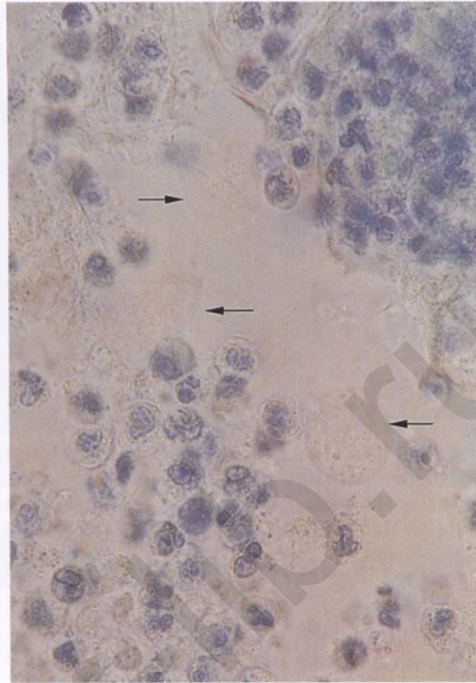


Рис. 7.106 Микроскопическая картина трихомонадного вагинита. Влажный препарат выделений, окрашенный 0,1% метиленовым синим. Помимо большого числа лейкоцитов в середине рисунка могут быть обнаружены три смутно различимых трихомонады (стрелки).

► *Микроскопическое исследование (чувствительность 50%).* Во влажном микропрепарате всегда обнаруживается большое количество гранулоцитов. Однако подтверждением инфекции является лишь наличие трихомонад, совершающих характерные движения жгутиками. По размерам трихомонады несколько больше, чем лейкоциты (рис. 7.106). Примерно у 80% пациенток отсутствуют лактобациллы, обнаруживаются мелкие бактерии и ключевые клетки. При подозрении на наличие трихомонад выделения следует разводить раствором хлорида натрия, так как в 0,1% растворе метиленового синего микроорганизмы быстро инактивируются. Препарат следует сохранять в тепле, для чего его можно просто оставить под микроскопом с включенным осветителем.

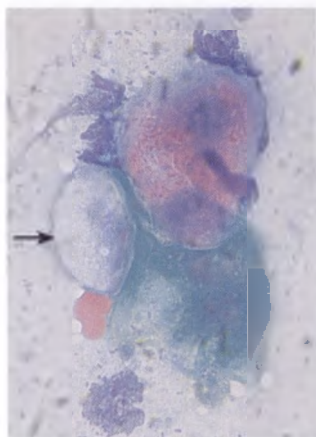


Рис. 7.107а Микрофотография трихомонады (стрелка) в мазке, окрашенной по Папаниколау.

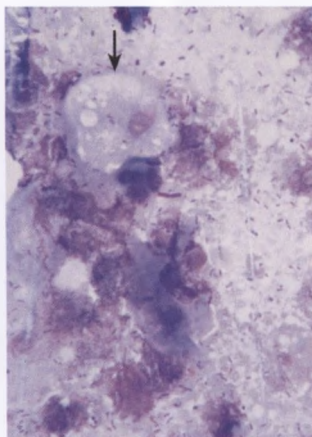


Рис. 7.107б Микрофотография трихомонады (стрелка) в мазке, окрашенной по Гимзе. Трихомонады распознаются по вакуолизированной цитоплазме.

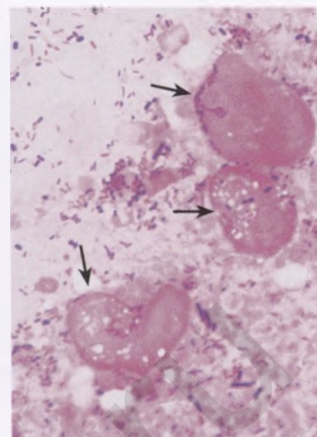


Рис. 7.107с Микрофотография трех трихомонад (стрелки) в мазке, окрашенной по Граму.

При наличии тяжелого вагинита, который встречается редко, рекомендуется забрать некоторое количество выделений при помощи шприца, что при необходимости позволит приготовить влажный препарат к концу гинекологического осмотра либо направить выделения на бактериологическое исследование.

- ▶ **Фазово-контрастная микроскопия** является самым лучшим методом обнаружения трихомонад. Этот метод превосходит обычную микроскопию с окрашиванием 0,1% раствором метиленового синего.
- ▶ **Культуральное исследование** (чувствительность 60–85%). При культивировании трихомонад частота их обнаружения возрастает почти в 2 раза, однако методика требует использования специальных культурных сред и определенного опыта.
- ▶ **Цитологическое исследование.** При цитологическом исследовании мазка, окрашенного по Папаниколау, трихомонады распознаются довольно легко. Они немного крупнее лейкоцитов и имеют 10–20 красных точек внутри цитоплазмы, имеющей голубой цвет (рис. 7.107а).
- ▶ **Обнаружение ДНК** (чувствительность 85–98%). Является наиболее

достоверной методикой диагностики трихомониаза. Проводится с использованием ДНК-теста (Affirm III производства Becton&Dickens), хотя лишь немногие врачи и лаборатории предлагают пациенткам этот анализ.

- ▶ **Особые методики окрашивания** (чувствительность 50–65%). Обеспечивают хорошую визуализацию трихомонад в препарате мазка (рис. 7.107б). Окраска по Граму (рис. 7.107с) или метиленовым синим меньше подходит для обнаружения трихомонад, так как даже опытный специалист иногда с трудом находит их в препаратах, окрашенных по данным методикам.

Терапия. Препаратами выбора являются 5-нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол). Большинство этих препаратов могут назначаться перорально, интравaginaльно, ректально и внутривенно.

В последние годы общепринятой стала схема однократного **перорального** приема высокой дозы препарата (2 г), которая заменила старую схему назначения более низких доз в течение 8–10 дней. При однократном приеме препарата частота излечения значительно превосходит 90%. Местная терапия часто оказывается неэффективной, так как препарат не может про-

никнуть во все участки, заселенные трихомонадами. При неэффективности терапии доза перорального препарата может быть увеличена (удвоена).

Для терапии с однократным введением препарата могут применяться следующие препараты:

- ▶ Метронидазол, 2 г внутрь.
- ▶ Тинидазол (также для лечения полового партнера), 2 г внутрь.

Антисептические препараты — такие как поливидон-йод, декалиний хлорид, гексетидин, нифутел, — также уменьшают количество трихомонад, однако даже при продолжительном применении (более 10 дней) дают лишь умеренные показатели излеченности. Клотримазол и влагалищные формы витамина С также обладают некоторой активностью против трихомонад.

Тактика при хроническом рецидивирующем трихомониазе

- ▶ Особую важность имеет лечение полового партнера, которое проводится даже в том случае, если трихомонады у него не обнаруживаются (у мужчин трихомонады выявляются значительно труднее, чем у женщин).
- ▶ Доза препарата удваивается и повторно дается на следующий день (особенно в упорных случаях).

Ни увеличение продолжительности приема препарата, ни внутривенное его введение не дают никаких преимуществ по сравнению с описанной выше терапией.

Считается, что все трихомонады чувствительны к 5-нитроимидазолам, тем не менее, некоторые штаммы этого микроорганизма погибают лишь при воздействии высоких доз препаратов. Иногда, может возникнуть необходимость в смене препарата.

Лечение *полового партнера* является обязательным во всех случаях.

Терапия трихомониаза во время беременности

Во время беременности препаратами выбора также являются метронидазол и тинидазол; они могут назначаться после 14 нед. беременности. При этом мо-

жет использоваться местная терапия, так как из влагалища всасывается лишь около 20% препарата. При неэффективности терапии после 20 нед. беременности может быть начата терапия пероральными препаратами (с. 298).

Сведения о том, что трихомонадная инфекция сама по себе может стать причиной преждевременных родов либо представляет риск для плода, отсутствуют. В то же время, при трихомониазе очень часто имеет место нарушение микрофлоры влагалища, что, скорее всего, и объясняет повышенную частоту преждевременных родов у беременных с трихомониазом.

Вагиниты, вызываемые бактериями

Плазмоцитарно-клеточный вагинит (гнойный вагинит)

Это чаще всего хронический, клинически выраженный вагинит, который часто принимается за трихомонадный в связи со схожестью симптоматики и обильными выделениями желтого цвета. При этом заболевании метронидазол неэффективен. Диагноз плазмоцитарно-клеточного вагинита ставится после исключения или санации других возможных инфекций. Данное заболевание, предположительно, не является единой нозологической формой, тем не менее, у 90% пациентов можно добиться его излечения при помощи клиндамицина.

Возбудитель. Патогенная флора не обнаруживается, однако в связи с эффективностью терапии антибиотиками (местной или системной), плазмоцитарно-клеточный вагинит принято считать бактериальной инфекцией.

Частота. Неизвестна, но, по приблизительным оценкам, составляет около 0,1%. Заболевание возникает у женщин в возрасте 20–60 лет, с некоторым преобладанием в периоде менопаузы.

Клиническая картина. Как правило, в анамнезе у пациентки имеются жало-

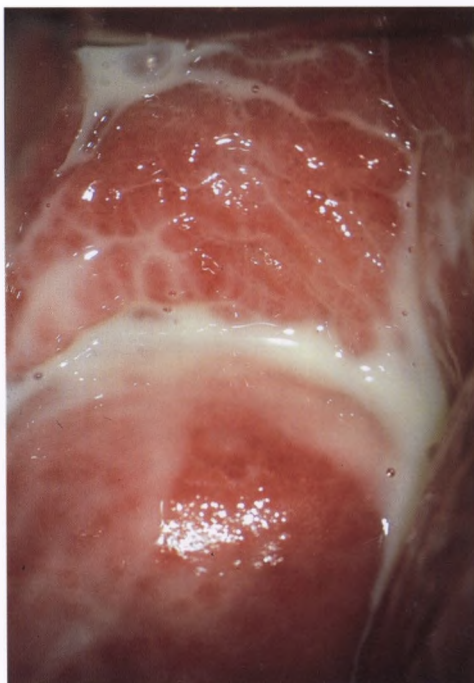


Рис. 7.108 Гнойный вагинит (плазмодиттарно-клеточный вагинит) у пациентки 32 лет, сопровождающийся выраженной гиперемией и выделениями с неприятным запахом.

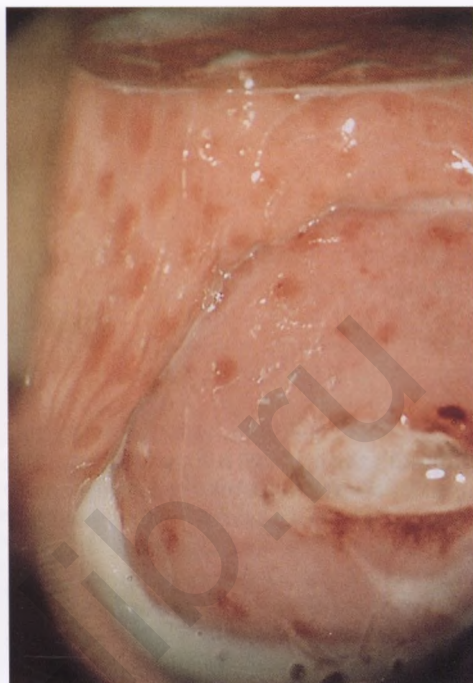


Рис. 7.109 Гнойный вагинит (плазмодиттарно-клеточный вагинит) у пациентки 24 лет, при котором возбудитель не обнаружен. Назначение эстрогенсодержащих препаратов и метронидазола не принесло облегчения.

бы на хронические выделения желтого цвета в течение нескольких месяцев или лет и неоднократные попытки терапии с использованием различных антибиотиков и противoinфекционных препаратов. При сочетанном поражении вульвы при пальпации отмечается ее значительная болезненность. При осмотре влагалища обнаруживается диффузная (рис. 7.108) или, что чаще, пятнистая гиперемия с плоскими узелками, которые иногда имеют незначительную пунктацию (рис. 7.109). Выделения обильные, вязкие, желтого цвета, их pH варьирует между 4,5 и 6,0. В целом, клиническая картина напоминает таковую при трихомониазе. При микроскопическом исследовании обнаруживаются >100 лейкоцитов в поле зрения, а также неопределенная смешанная флора и незрелые эпителиальные клетки (рис. 7.110). Даже при исследовании оптимально подготовленных влажных препаратов без ис-

пользования метиленового синего подвижные трихомонады не визуализируются. Попытки терапии метронидазолом не дают какого-либо эффекта.

Диагностика:

- ▶ **Анамнез пациентки.** Персистирующие желтоватые выделения, сохраняющиеся иногда в течение многих месяцев или лет.
- ▶ **Клиническая картина.** Диффузная или пятнистая гиперемия (рис. 7.109).
- ▶ **Проба с уксусной кислотой.** Признаки мозаицизма, пунктации и пятнистого гиперкератоза (рис. 7.111).
- ▶ **Микроскопическое исследование.** Большое количество лейкоцитов (>100 в поле зрения при увеличении $\times 400$), промежуточных клеток (рис. 7.110), разнообразная бактериальная флора.
- ▶ **Гистологическое исследование.** Возможно обнаружение плазмодитов под сетчатым слоем кожи.

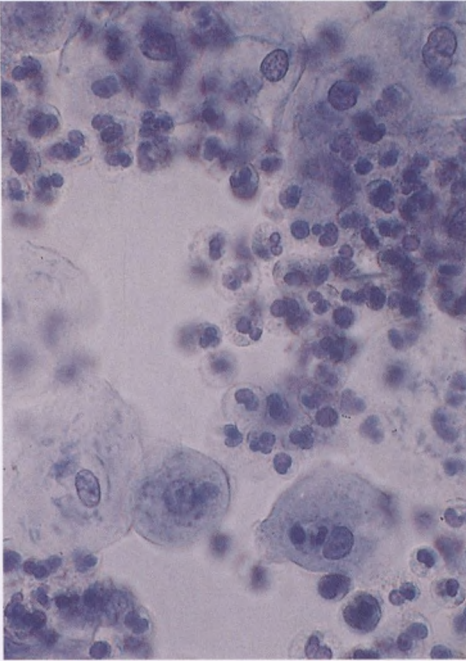


Рис. 7.110 Микрофотография выделений, окрашенных 0,1% раствором метиленового синего. Изобилие лейкоцитов и присутствие парабазальных клеток характерно для гнойного вагинита (плазмоцитарно-клеточного вагинита) неустановленной этиологии.



Рис. 7.111 Гнойный вагинит (плазмоцитарно-клеточный вагинит) у пациентки 36 лет после обработки влагалища уксусной кислотой.

Терапия:

В качестве начальной терапии:

- ▶ клиндамицин местно в виде крема один раз в день в течение недели.

В случае неэффективности терапии или при рецидиве:

- ▶ клиндамицин местно в виде крема один раз в день в течение 2–3 нед.

К сожалению, заболевание может рецидивировать. По этой причине контроль рекомендуется проводить сразу после завершения терапии, так как диагноз может быть подтвержден лишь на основании эффективности терапии (критерием излеченности считается отсутствие лейкоцитов в выделениях). Гиперемия слизистой оболочки влагалища может сохраняться несколько дольше.

Реабилитационные мероприятия:

- ▶ суппозитории с эстрогенами для «укрепления» эпителия;

- ▶ влагалищные таблетки с витамином С, которые способствуют формированию лактобациллярной флоры (клиндамицин подавляет рост лактобацилл);
- ▶ гигиена кожи промежности с использованием средств, содержащих лаванду, растительное масло и витамин Е.

Вагинит, вызываемый стрептококками группы А

Несмотря на невысокую частоту этой формы вагинита, отношение к ней должно быть крайне серьезным, что связано с характером возбудителя. Иногда стрептококковый вагинит клинически неотличим от трихомониаза или плазмоцитарно-клеточного вагинита (см. рис. 7.112 и 7.113).

Возбудитель. Стрептококки группы А.



Рис. 7.112 Вагинит с выраженной пятнистой гиперемией у пациентки 30 лет, вызванный стрептококками группы А.



Рис. 7.113 Вагинит с диффузной гиперемией и изъязвлениями у пациентки 38 лет, вызванный стрептококками группы А.

Заблеваемость. Статистические данные отсутствуют. В зависимости от категории пациентов заболеваемость среди амбулаторных пациентов может составлять 0,1–0,3%, приближаясь к данному показателю для трихомониаза и плазмочитарно-клеточного вагинита.

Пути передачи. Возбудитель попадает в область гениталий из полости рта, передаваясь при бытовом либо половом контакте. Стрептококки группы А обнаруживаются в носоглотке почти у 5% всех детей и у несколько меньшего количества взрослых, не имеющих каких-либо симптомов стрептококковой инфекции носоглотки.

Клиническая картина. Обычно присутствуют такие симптомы, как жжение и выделения, всегда имеет место гиперемия влагалища (рис. 7.113), а у большинства пациенток и вульвы. Во влагалище часто обнаруживается пятнистая гиперемия (рис. 7.112). Выделения имеют желтый цвет и всегда содержат лейкоциты (50–150 в поле зрения при увеличении $\times 400$). Перечисленные симп-

томы могут быть неотличимы от таковых при трихомониазе (рис. 7.104, 7.105) и плазмочитарно-клеточном вагините (рис. 7.108, 7.109).

Диагностика. Диагноз ставится только при обнаружении возбудителя при культуральном исследовании:

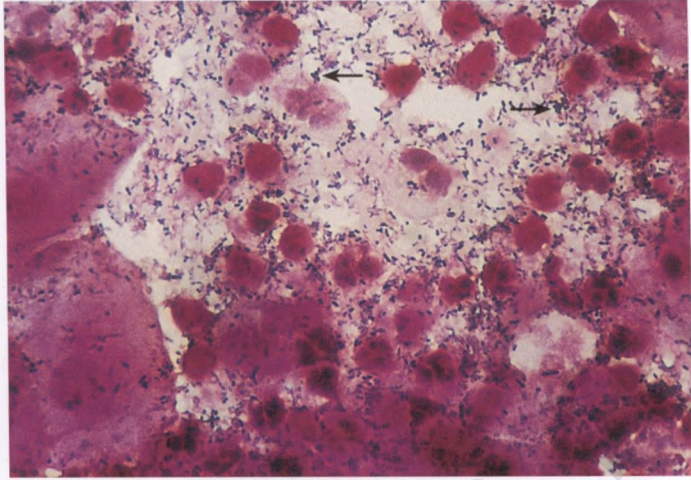
- ▶ **Микроскопическое исследование.** Обнаруживается большое количество гранулоцитов и кокков (во влажном препарате, окрашенном 0,1% раствором метиленового синего – рис. 7.28, либо в мазке, окрашенной по Граму – рис. 7.114).

- ▶ **Культуральное исследование.**

- ▶ Определение чувствительности к антибиотикам (антибиотикограмма) обычно не требуется, так как резистентность возбудителя встречается редко.

Терапия. В связи с тем, что стрептококки группы А могут быть причиной наиболее тяжелых инфекций, во всех случаях их обнаружения во влагалище показана терапия антибиотиками.

Рис. 7.114 Микрофотография, иллюстрирующая вагинит, вызванный стрептококками группы А (стрелки). На мазке определяются большое количество гранулоцитов и обильная смешанная флора (окраска по Граму).



Бактериальный вагиноз

Синонимы: аминовагиноз, анаэробный вагиноз, неспецифический вагинит, гарднереллезный вагинит.

Вместо термина бактериальный вагинит, который использовался в качестве синонима неспецифического вагинита (1983), был введен термин бактериальный вагиноз, так как данное состоя-

Назначаются пенициллин, амоксициллин или один из цефалоспоринов в течение 10 дней.

После завершения терапии рекомендуется провести бактериологическое подтверждение элиминации возбудителя. При рецидиве инфекций, вызванных стрептококками группы А, следует найти возможный источник инфекции, например, среди членов семьи, которые также должны получить терапию.

Вагинит, вызываемый золотистым стафилококком

Staphylococcus aureus относится к тем патогенным бактериям, которые обычно не присутствуют во влагалище. Золотистый стафилококк может вызывать вагинит, однако возникновение последнего не обязательно. Лечение рекомендуется лишь при развитии стафилококкового вагинита (рис. 7.115) либо если на фоне неясной клинической симптоматики во влагалище обнаруживается золотистый стафилококк (рис. 7.116). Принимая во внимание ограниченную патогенность золотистого стафилококка, в качестве терапии можно использовать местные дезинфицирующие средства. Этот возбудитель подлежит элиминации из влагалища перед операцией или во время беременности.

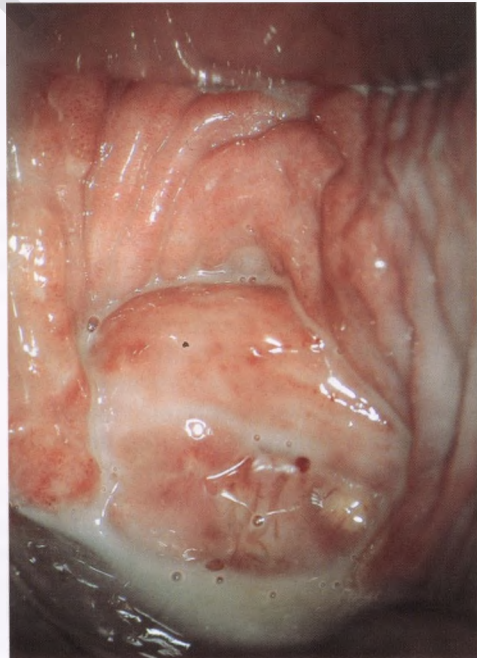


Рис. 7.115 Вагинит, вызванный золотистым стафилококком, у пациентки 25 лет.

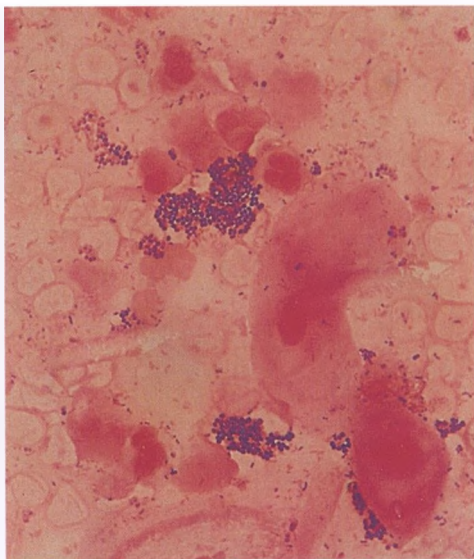


Рис. 7.116 Микрофотография, иллюстрирующая вагинит, вызванный золотистым стафилококком, у пациентки 55 лет. На влажном препарате выделений обнаруживаются многочисленные стафилококки (окраска по Граму).

- ▶ Возможно, *Bacteroides fragilis* (обнаруживается редко);
- ▶ Виды *Peptococcus*;
- ▶ Виды *Peptostreptococcus*;
- ▶ *Fusobacterium nucleatum* (запах масляной кислоты);
- ▶ Виды *Mobiluncus*;
- ▶ *Veillonella parvulla* (семейство *Veillonellaceae*).

При нарушении микрофлоры влагалища чаще и в более значительных количествах обнаруживаются аэробные микробы (стрептококки групп В, С, D, F, стафилококки, *Escherichia coli*, *Proteus*), микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) и дрожжевые грибы, что отражает как более высокий риск инфицирования, так и более благоприятные условия для роста этих микроорганизмов.

Пути передачи и патогенез. Бактериальный вагиноз представляет собой нарушение влагалищной флоры, которое возникает в результате синергизма *Gardnerella vaginalis* с разнообразными анаэробами. Однако если гарднереллы обнаруживаются в достаточно больших количествах ($>10^5$ /мл) почти у 40% всех женщин, то при их отсутствии количество других анаэробов во влагалище крайне редко достигает значимых цифр.

Некоторые метаболиты *Gardnerella vaginalis* (например, сукцинат) могут способствовать росту анаэробных бактерий. Если лактобациллярная флора не способна препятствовать интенсивному росту анаэробов, количество лактобацилл прогрессивно снижается, анаэробная флора начинает преобладать и появляются клинические симптомы бактериального вагиноза.

Повышение pH влагалищной среды вследствие попадания раневого экссудата, некротических тканей или крови и антибактериальная терапия, уничтожающая защитную лактобациллярную флору, способствуют развитию бактериального вагиноза. Бактериальный вагиноз не может развиваться в отсутствие эстрогенного воздействия, так как для образования больших ко-

ние не является истинным вагинитом, а представляет собой лишь дисбактериоз влагалища. Термин «аминовагиноз», используемый в некоторых странах, объясняется характерным аминным запахом, продуцируемым многими анаэробами. Существуют и другие формы нарушения влагалищной микрофлоры, сопровождающиеся воспалением либо без него, однако ни при одной из этих форм не вырабатывается достаточно аминов для появления заметного запаха.

Возбудитель. Обнаруживаются большие количества *Gardnerella vaginalis* (10^7 – 10^9 /мл) и различных анаэробов, заселяющих желудочно-кишечный тракт. Состав этих бактерий может изменяться; при культуральном исследовании часто выявляют шесть или более различных видов бактерий.

Наиболее часто встречаются анаэробы, принадлежащие к семейству *Bacteroidaceae*:

- ▶ *Porphyromonas* (ранее *Bacteroides*) *asacharolyticus*;
- ▶ *Prevotella* (ранее *Bacteroides*) *melanigenicus*, *bivius*, *corrodens*, *disiens*;



Рис. 7.117 Бактериальный вагиноз. Одним из основных симптомов являются водянистые выделения, которые вызывают у пациентки ощущение сырости в области промежности.



Рис. 7.118 Пенистые выделения при бактериальном вагинозе у пациентки 28 лет при беременности сроком 30 нед.

личеств бактерий требуются определенные питательные вещества.

Помимо этого необходимым фактором является внедрение нежелательных бактерий во влагалище; основную роль в этом процессе играет половой акт, который, с одной стороны, способствует переносу во влагалище собственных бактерий перинальной области, а, с другой, сопровождается внедрением дополнительной микрофлоры полового партнера.

В связи с этим у женщин, имеющих нескольких половых партнеров, бактериальный вагиноз выявляется чаще, чем у женщин, не живущих половой жизнью либо имеющих одного постоянного полового партнера. Однако даже в последнем случае у отдельных пациенток может развиваться рецидивирующий бактериальный вагиноз.

Одной из основных причин рецидивирующего бактериального вагиноза является колонизация влагалища атипичными лактобациллами. Микро-

скопически эти бактерии имеют вид лактобацилл, однако они отличаются от них по биохимическим свойствам, так как обладают иным метаболизмом. Помимо этого ряд исследований показал, что у женщин, страдающих бактериальным вагинозом, влагалище преимущественно колонизировано лактобактериями, не способными продуцировать перекись водорода, которая является ингибитором анаэробов.

Клиническая картина. Бактериальный вагиноз является самой частой формой дисбактериоза влагалища, он обнаруживается у 5–8% женщин. Для большинства женщин это заболевание представляет только эстетическую проблему, связанную с неприятным запахом и ощущением влажности в области промежности (вследствие выделений) (рис. 7.117). Причем ощущение влажности обычно появляется уже при незначительном увеличении количества выделений. Продуцируемые анаэробами

протеазы расщепляют защитную слизь, вследствие чего выделения становятся водянистыми. Расщепление цервикальной слизи облегчает вторжение некоторых бактерий и проникновение их во внутренние половые органы. При наличии фузобактерий дополнительно появляется неприятный запах масляной кислоты. Интенсивность клинических проявлений может сильно варьировать и зависит от концентрации нежелательных бактерий, а также от консистенции и количества выделений. В крайне выраженных случаях выделения обильные и пенистые (рис. 7.118). У многих пациенток выделения имеют сливкообразную консистенцию и единственным признаком, позволяющим заподозрить бактериальный вагиноз, является повышение их рН.

Риск, сопряженный с бактериальным вагинозом. Помимо беспокойства, причиняемого пациентке, бактериальный вагиноз имеет особое значение при беременности и связан с повышением риска преждевременных родов, перинатальных и постнатальных инфекций. Помимо этого бактерии, вызывающие бактериальный вагиноз, могут облегчать восходящее инфицирование гонококками или хламидиями; кроме того, они сами могут проникать в верхние отделы половых путей, где способны вызывать или поддерживать абсцедирующие инфекции. В связи с невысоким патогенным потенциалом бактерий, вызывающих вагиноз, инфекционные осложнения бактериального вагиноза встречаются намного реже, чем само заболевание.

Диагностика:

- ▶ **Клиническая картина.** Выделения беловатого (редко серого) цвета, сливкообразные, с пузырьками (редко пенистые).
- ▶ **Значение рН.** При бактериальном вагинозе рН влагалищных выделений составляет от 4,8 до 5,5 (рН-полоски производства Merck, №9542), тогда как при нормальной лактобациллярной флоре рН составляет от 3,8 до 4,5, в зависимости от количества лактобактерий.
- ▶ **Аминная проба.** Запах рыбы, которым характеризуется бактериальный вагиноз, связан с аминами, продуцируемыми анаэробными бактериями. Этот запах становится уловимым лишь при наличии большого количества анаэробных бактерий. Добавление 1–2 капель 10% раствора КОН к выделениям, нанесенным на ватный тампон или предметное стекло, усиливает рыбный запах.
- ▶ **Микроскопическое исследование.** Ключевые клетки видны во влажном препарате (рис. 7.119а) и значительно хуже визуализируются в препаратах, окрашенных по Граму (рис. 7.119б). Ключевые клетки представляют собой клетки влагалищного эпителия, покрытые толстым слоем мелких бактерий, чаще всего *Gardnerella vaginalis*. Эпителиальные клетки также могут быть покрыты другими бактериями, в частности *Mobiluncus*, фузобактериями, кокками. Они легко обнаруживаются во влажном препарате после обработки его 0,1% раствором метиленового синего. Помимо ключевых клеток характерным микроскопическим признаком бактериального вагиноза является большое количество мелких, морфологически различных бактерий; в частности, такие изогнутые грамтрицательные бактерии, как *Mobiluncus* (рис. 7.120а, б), легко обнаруживаются во влажном препарате благодаря своим вращательным движениям. Также иногда выявляются очень длинные, тонкие и прямые бактерии, имеющие заостренные концы. Это фузобактерии. Окраска метиленовым синим позволяет различать лишь форму и размеры бактерий, тогда как окраска препарата по Граму дает возможность дифференцировать грамтрицательные и грамположительные бактерии.
- ▶ **Культуральное исследование.** *Gardnerella vaginalis* и анаэробные бактерии могут быть обнаружены при культуральном исследовании, однако в случае обычного бактериального вагиноза это исследование не оправдано: это связано с большим количеством различных бактерий, присутствующих

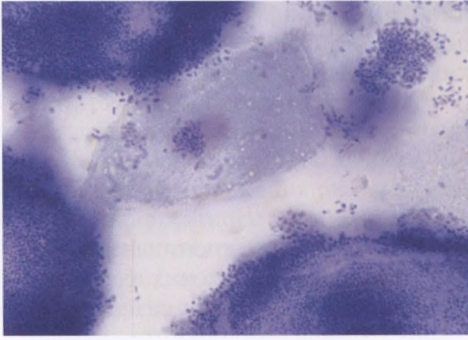


Рис. 7.119а Микроскопическая картина бактериального вагиноза. На влажном препарате выделений, окрашенном 0,1% метиленового синего, определяются ключевые клетки, покрытые *Gardnerella vaginalis*.

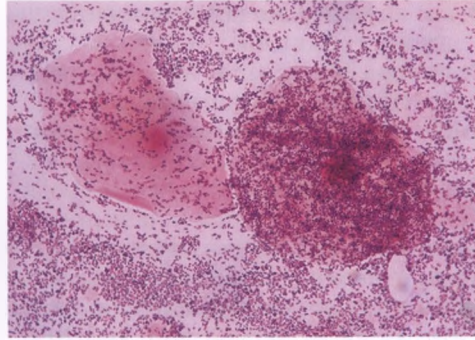


Рис. 7.119б Микрофотография аналогичного препарата после окраски по Граму; определяются ключевые клетки и скопления мелких бактерий.

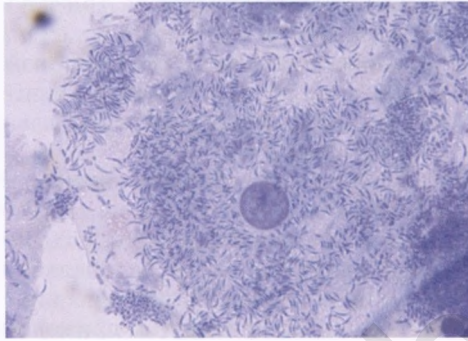


Рис. 7.120а Микроскопическая картина бактериального вагиноза. На влажном препарате выделений, окрашенном 0,1% метиленового синего, определяются эпителиальные клетки, покрытые *Mobiluncus*.

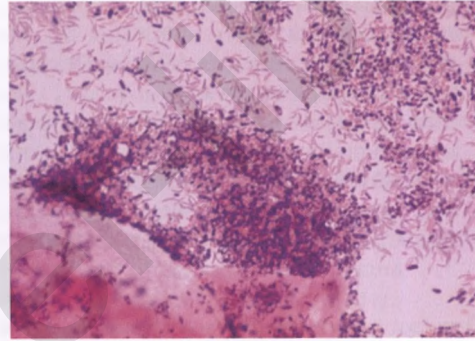


Рис. 7.120б Микрофотография аналогичного препарата после окраски по Граму; определяются *Mobiluncus*, *Gardnerella vaginalis* и другие бактерии.

при этом заболевании, и дорогостоящей методики, при этом стоимость диагностических процедур непропорциональна стоимости терапии, которая довольно проста и не сопряжена с какими-либо сложностями.

Культуральное исследование необходимо лишь в особых случаях, когда требуется исключить присутствие других патогенных микроорганизмов (например, гонококки, стрептококки группы А). Культуральное исследование также может оказаться полезным в случаях, когда после проведенной терапии 5-нитроимидазолами восстановления нормальной флоры не происходит.

► **Газовая хроматография.** Специальный метод выявления типичных ме-

таболитов *Gardnerella vaginalis* и анаэробных бактерий.

Терапия. Терапией выбора являются 5-нитроимидазолы. В зависимости от выраженности заболевания, присутствия дополнительных провоцирующих факторов и возможности восстановления нормальной влагалищной флоры могут потребоваться различные методы более интенсивной либо более продолжительной терапии. Могут использоваться следующие схемы терапии:

Терапия пероральными антимикробными химиопрепаратами (используется редко):

- ▶ однократная доза (2 г) метронидазола или тинидазола;
- ▶ пятидневная терапия (400/500 мг метронидазола 2 раза в сутки);
- ▶ амоксициллин (750 мг 3 раза в сутки, в течение 5 дней);
- ▶ клиндамицин.

Терапия местными/вагинальными антимикробными химиопрепаратами (в настоящее время считается предпочтительной):

- ▶ однократная доза (500 или 1000 мг метронидазола) обычно оказывается достаточной при условии проведения дополнительных мероприятий, в частности, снижения pH влагалища, гигиены вульварной и периаанальной области;
- ▶ пятидневная терапия (500 мг метронидазола 1 раз в сутки);
- ▶ пятидневная терапия (100 мг метронидазола 2 раза в сутки);
- ▶ гель «Метронидазол» (37,5 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней);
- ▶ крем «Клиндамицин» (в течение 3–7 дней).

Другие местные формы лечения (не химиотерапевтические):

- ▶ витамин С (влагалищные таблетки с замедленным высвобождением препарата);
- ▶ антисептики: повидон-йод (Бетадин), деквалиний хлорид, гексетидин, нифурател;
- ▶ препараты молочной кислоты (5%);
- ▶ препараты лактобактерий.

Наибольшая частота излечения наблюдается при использовании 5-нитроимидазолов (до 95%). При применении амоксициллина санация наблюдается примерно в 70% случаев. При использовании нехимиотерапевтических препаратов излечение наступает в 50–80% случаев.

Проблемой терапии бактериального вагиноза является высокая *частота рецидивов*. При наличии у пациентки постоянного полового партнера санация последнего может улучшить результаты лечения женщины, однако не является стандартной рекоменда-

цией, так как эффективность данного подхода не была доказана клиническими исследованиями. Для пациентки подбирается наименее обременительная и приемлемая для нее форма терапии, а именно местная терапия. В данном случае наибольшая частота излечения наблюдается при использовании высоких доз метронидазола, который лучше всего подходит для краткосрочной терапии. Для длительной терапии наиболее приемлемо применение витамин С-содержащих влагалищных таблеток с замедленным высвобождением препарата.

Тактика ведения пациенток при рецидивирующем бактериальном вагинозе

- ▶ Выяснение особенностей половой жизни. Одной из причин бактериального вагиноза являются анальные половые акты.
- ▶ Улучшение навыков гигиены анальной области.
- ▶ Терапия однократной дозой: 500 мг метронидазола интравагинально. Затем проводится понижение кислотности влагалища путем применения влагалищных таблеток витамина С с замедленным высвобождением препарата в течение примерно 6 дней после окончания менструации. Закисление среды ускоряет рост защитных лактобактерий, что позволяет предотвращать рецидивы, обычно возникающие после окончания менструации. Применение вагинальных суппозиторий повидон-йода (Бетадин) также способствует нормализации pH влагалища.

Влагалищные инфекции, вызываемые другими бактериями, их частота и выявление

Микоплазмы

Микоплазмы неоднократно считались возможными возбудителями вагинита. Однако микоплазмы не способны вызывать воспалительную реакцию и ни-

когда не были идентифицированы как причина воспаления влагалища. Микоплазмы являются типичными колонизирующими микроорганизмами, которые чаще всего выявляются при нарушении микрофлоры влагалища. После успешного лечения бактериального вагиноза метронидазолом, который неэффективен в отношении микоплазм, последние также исчезают после нормализации влагалищной микрофлоры.

У мужчин микоплазмы предположительно считаются причиной уретрита и простатита, поэтому половые партнеры инфицированных нередко обращаются к врачу для проведения обследования. Однако учитывая то, что микоплазмы являются распространенными колонизирующими микроорганизмами, точно не известно, действительно ли в случае обнаружения микоплазм они могут считаться причиной заболевания.

Виды микоплазм:

- ▶ *Mycoplasma hominis*.
- ▶ *Mycoplasma genitalium*.
- ▶ *Ureaplasma urealyticum* (микоплазма, гидролизующая мочевины).
- ▶ *Mycoplasma pneumonia*.

Частота. *Mycoplasma hominis* в небольших количествах (10^7 /мл) обнаруживается у 5–10% всех женщин, а *Ureaplasma urealyticum* — примерно у 40% всех женщин. В отношении *Mycoplasma genitalium* данные отсутствуют.

Клиническая картина. Типичные симптомы инфекции неизвестны, четкие клинические проявления отсутствуют (возможно появление выделений). В редких случаях микоплазмы могут вызывать тяжелую инфекцию с воспалительной реакцией либо способствовать ее возникновению. Считается, что в сочетании с воспалительным процессом чаще обнаруживается *Mycoplasma genitalium*.

Диагностика:

- ▶ **Культуральное исследование.** Микоплазмы могут быть обнаружены лишь при помощи культурального исследования. Они хорошо растут на специальном агаре, особенно

в фазу анаэробной инкубации, образуя типичные колонии в течение 2–4 дней (в случае *Mycoplasma hominis* это колонии, имеющие форму бутона маргаритки). Выявление *Mycoplasma genitalium* в настоящее время возможно лишь в нескольких специализированных лабораториях.

- ▶ **Серологическое исследование** не имеет клинического значения в диагностике микоплазменных инфекций половых органов и используется в основном при микоплазменных инфекциях легких.

Терапия. Терапия оправдана лишь в том случае, когда при наличии жалоб у пациентки единственными микробами, обнаруживаемыми в большом количестве (10^5 /мл), являются микоплазмы. Поводом для начала терапии также может быть повторное выявление микоплазм во влагалище у пациенток, не имеющих клинических проявлений инфекции, при условии наличия симптоматики у их половых партнеров (например, простатит):

- ▶ доксициклин (тетрациклины);
- ▶ эритромицин (эффективен только против *Ureaplasma urealyticum*);
- ▶ азитромицин (особенно эффективен против *Mycoplasma genitalium*);
- ▶ клиндамицин (высокоэффективен в отношении *Mycoplasma hominis*, однако малоэффективен против *Ureaplasma urealyticum*);
- ▶ фторхинолоны.

Продолжительность терапии должна составлять 10–14 дней.

Значение микоплазменной инфекции при беременности, например в качестве причины преждевременных родов, пока не определено. В связи с частым присутствием микоплазм во влагалище обнаружение этих микроорганизмов во влагалищных выделениях не имеет большого значения для диагностики угрожающих преждевременных родов. С другой стороны, ряд исследователей при преждевременных родах обнаруживали высокое количество микоплазм в околоплодных водах и плодных оболочках.

Микрофлора кишечника и микрофлора кожи во влагалище

Благодаря высокой резистентности влагалищного эпителия кишечные бактерии не имеют большого значения в качестве возбудителей вагинита. Вследствие близости ануса во влагалище часто обнаруживаются небольшие или даже значительные количества бактерий различных видов. Однако обычно эти бактерии не приводят к появлению каких-либо признаков воспаления. Представители микрофлоры кожи, такие как пропионибактерии или *Staphylococcus epidermidis*, также часто обнаруживаются во влагалище, но они безвредны. При рецидивирующих инфекциях мочевых путей кишечные бактерии часто обнаруживаются в больших количествах в области вульвы и входа во влагалище. Однако назначение антибиотиков не приводит к стойкой элиминации этих бактерий из области наружных гениталий, куда они попадают из мочевого пузыря. Более эффективным методом снижения количества бактерий и, соответственно, частоты инфекций является правильная гигиена кожи области ануса и гениталий (с. 100).

В детском возрасте, во время родов и у пожилых женщин бактерии кожи и кишечника являются преобладающими либо единственными бактериями во влагалище, что связано с отсутствием лактобактерий, имеющих защитные свойства и образующихся лишь в присутствии эстрогенов. При небольшом количестве бактерий кожи и кишечника последние следует рассматривать как нормальную микрофлору.

При появлении признаков воспаления или выделений следует взять мазок из влагалища для культурального исследования. При обнаружении таких патогенных микроорганизмов, как стрептококки группы А или золотистый стафилококк, терапию следует назначить даже в отсутствие значительных жалоб. У отдельных пациенток эти бактерии могут привести к развитию клиничес-

ких проявлений вагинита. Обнаружение различных бактерий рода *Proteus*, *Escherichia coli*, энтерококков или стрептококков группы В при отсутствии симптоматики не имеет клинического значения.

Вагиниты немикробной этиологии

Помимо вагинита, вызванного инфекциями и нарушениями влагалищной флоры, возможны такие его формы, при которых возбудитель не обнаруживается и антибиотики оказываются неэффективными. Кроме атрофического вагинита существуют различные разновидности немикробного воспаления влагалища, некоторые из которых имеют иммунную природу, так как лечение эффективно лишь при местном назначении глюкокортикоидов (например, мази с клотбетазолом) и иногда могут даже разрешаться на фоне этой терапии.

Атрофический вагинит/сенильный кольпит

Патогенез. Дефицит эстрогенов приводит к истончению эпителия влагалища и делает его более восприимчивым даже по отношению к безвредным бактериям. Это ведет к гиперемии и ранимости эпителия (рис. 7.121).

Клиническая картина. Атрофический вагинит может быть ошибочно принят за трихомонадный кольпит, вагинит, вызванный стрептококками группы А, или плазмодитарно-клеточный вагинит (гнойный вагинит) (см. рис. 7.108, с. 168). Гиперемия и выделения желтого цвета при атрофическом вагините очень напоминают данные состояния. Отличительным признаком является реакция эпителия на компрессию. В частности, при трении ватным тампоном образуются петехиальные кровоизлияния, достигающие большого размера, что происходит лишь при атрофическом вагините (рис. 7.122).

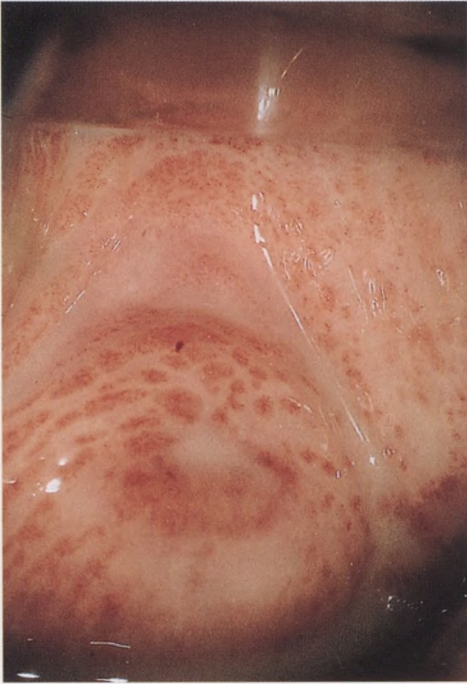


Рис. 7.121 Сенильный вагинит у пациентки 57 лет. Состояние улучшилось после местной терапии эстрогенными препаратами.

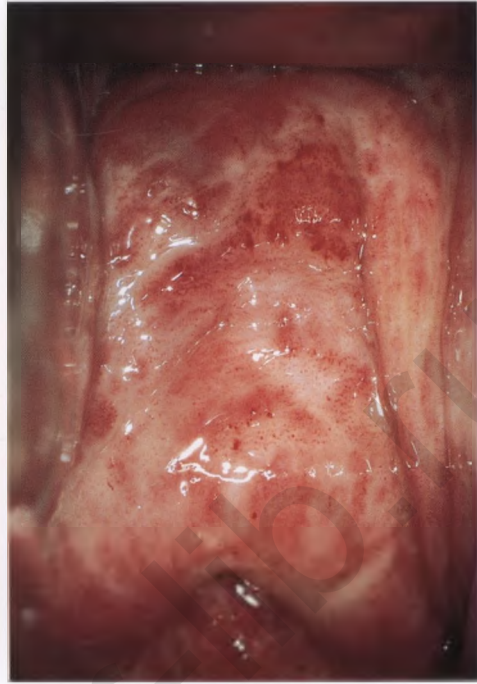


Рис. 7.122 Атрофический вагинит, сопровождающийся петехиальными кровотечениями у пациентки 47 лет.

Диагностика:

- ▶ *Клиническая картина.* Появление петехиальных кровотечений, выделения с $\text{pH} > 6,0$.
- ▶ *Микроскопия.* Большое количество гранулоцитов, преобладание промежуточных и парабазальных клеток (рис. 7.123), отсутствие лактобацилл и обычно большое количество мелких бактерий (кишечная флора).
- ▶ Нормализация состояния при местном применении эстрогенов.

Терапия:

- ▶ Местное назначение эстрогенов в форме овулей или крема; сначала ежедневно, затем 1–2 раза в неделю.
- ▶ Антибиотики назначаются лишь при обнаружении патогенных бактерий.

Эрозивный вагинит

При этой форме вагинита в довольно прочном эпителии влагалища появляются трещины (рис. 7.124). Пациентки

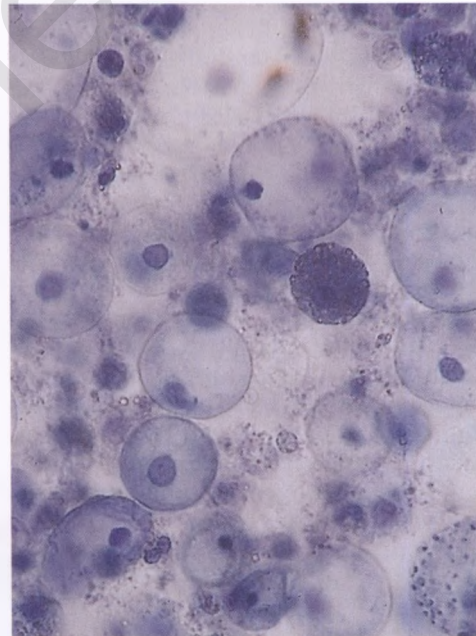


Рис. 7.123 Микроскопическая картина атрофического вагинита. На влажном препарате выделений, окрашенном 0,1% метиленовым синим, определяются гранулоциты, промежуточные и парабазальные клетки.

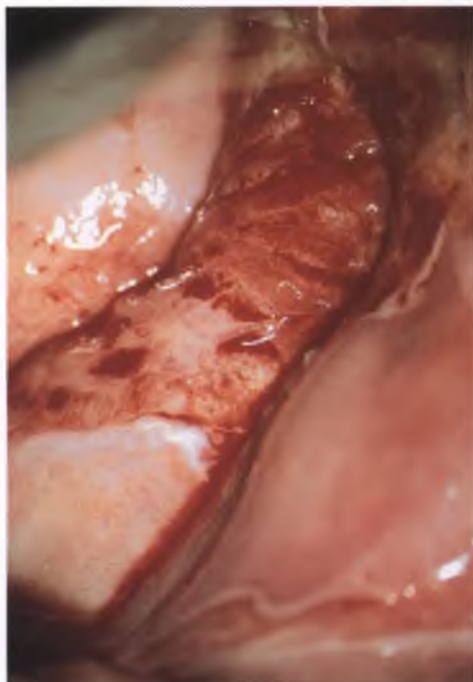


Рис. 7.124 Эрозивный вагинит со слущивающимся эпителием у пациентки 49 лет.

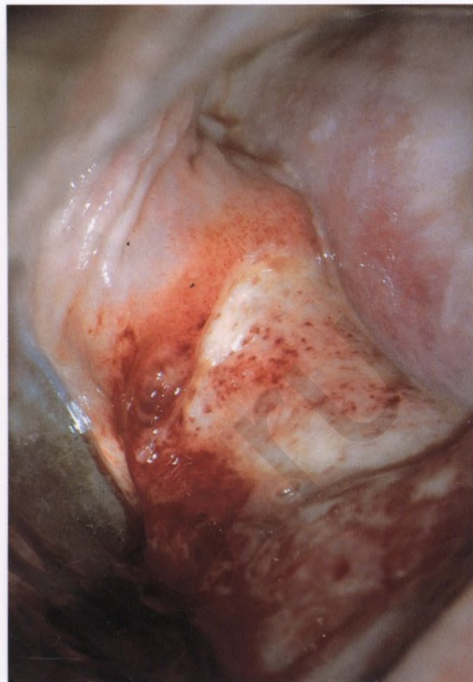


Рис. 7.125 Синдром Бехчета с глубоко расположенными язвами у пациентки 30 лет при беременности 20 нед.

жалуются на боль и незначительные кровотечения, которые усиливаются во время полового акта, если последний вообще возможен. Какой-либо определенный возбудитель не выявляется и даже биопсия на настоящий момент не имеет большого значения для диагностики этого состояния. Назначение антибиотиков не приводит к облегчению клинической симптоматики. Наиболее эффективным методом лечения является интравагинальное применение крема клотримазола в комбинации с овуляями эстроген-содержащего препарата. Способность влагалищных таблеток витамина С (с замедленным высвобождением препарата) стабилизировать состояние эпителия пока не установлена.

Язвы влагалища (синдром Бехчета)

Благодаря низкой чувствительности влагалища даже глубокие его язвы

(рис. 7.125) вызывают лишь незначительный дискомфорт. Нередко указания на перенесенные пациенткой язвы слизистой оболочки полости рта или влагалища позволяют заподозрить синдром Бехчета. Карцинома влагалища крайне редко встречается у молодых женщин, для ее исключения следует провести биопсию. В своей практике автор данного руководства ни разу лично не сталкивался с карциномой влагалища, поэтому не смог предоставить ее изображение.

Гранулирующий вагинит

В отличие от синдрома Бехчета, при котором язвы заживают в течение нескольких недель, существуют формы язвенного и гранулирующего вагинита, которые персистируют в течение нескольких месяцев или лет и отчасти имеют вид злокачественного новообразования. В случаях, когда злокачественный процесс был исключен путем

повторной биопсии, мы назначали кортизон, который способствовал излечению.

В одном подобном случае вагинита (рис. 7.126), существовавшего в течение 10 лет, лишь местное применение клобетазола позволило на некоторое время добиться полной санации.

Примечание. Могут встречаться формы вагинита, возникающие вследствие комбинации известных инфекций, плазмочитарно-клеточного вагинита и иммунологических заболеваний. В этих случаях заболевание может быть облегчено или излечено лишь при использовании нескольких видов лечения или комбинированной терапии. Во всех тяжелых случаях вагинита требуются регулярные осмотры для контроля эффективности проведенной терапии.

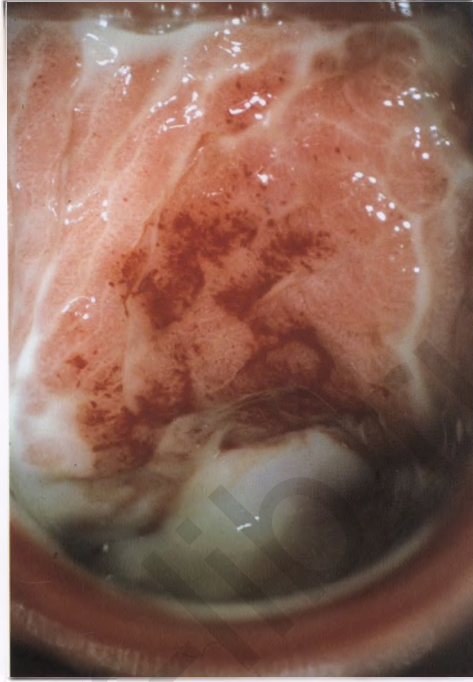


Рис. 7.126 Хронический вагинит с кровоизлияниями у пациентки 48 лет (возможно, иммунного генеза).

Инфекции шейки матки (цервициты)

Шейка матки с ее многочисленными железами и их секретом, особенно вязким, богатым гестагенами секретом цервикального канала, является важным барьером на пути патогенных микроорганизмов. Лишь некоторые из них могут проникать через этот барьер или даже вызывать воспаление.

Для передающихся половым путем вирусов (ВПГ, ВИЧ, ЦМВ) шейка матки является единственными входными воротами или промежуточной базой, где осуществляется их бессимптомная элиминация. Прохождению вирусов и возникновению инфекций способствует

выраженная эктопия цилиндрического эпителия на влагалищную часть шейки матки, которая является физиологической для постпубертатного возраста и часто усугубляется при использовании препаратов, ингибирующих овуляцию. Помимо этого, молодые женщины более восприимчивы к патогенным микроорганизмам из-за небольшой толщины эпителия генитальной области, что объясняет более высокую частоту сексуально-трансмиссивных инфекций у более молодых и сексуально активных

Таблица 7.5 Инфекции шейки матки

Локализация цервицита	Возбудители	Другие причины
Однослойный цилиндрический эпителий	Гонококки <i>Chlamydia trachomatis</i>	Аденокарцинома
Многослойный плоскоклеточный эпителий	Гонококки Вирусы простого герпеса Папилломавирусы* Трихомонады Стрептококки группы А Сифилис, первичный аффект (очень редко)	Плоскоклеточная карцинома Синдром Бехчета

* Инфекция с крайне незначительной воспалительной реакцией.

женщин. Факторами, облегчающими восходящее инфицирование, являются инородные тела (например, ВМС), кровотечения, дефицит эстрогенов и оперативные вмешательства.

Лишь несколько патогенных микроорганизмов вызывают цервицит. Следует различать инфекции однослойного цилиндрического эпителия цервикального канала и инфекции наружного, многослойного плоскоклеточного эпителия влагалищной части шейки матки (табл. 7.5).

Инфекции многослойного плоскоклеточного эпителия обычно возникают в сочетании с инфекциями вульвы и влагалища. В противоположность этому, инфекции однослойного цилиндрического эпителия возникают независимо и вызываются лишь несколькими патогенными микроорганизмами, среди которых в первую очередь следует выделить *Chlamydia trachomatis*. При отсутствии матки возникновение хламидийной инфекции во влагалище становится невозможным.

Шейка матки также является местом начала восхождения бактериальных инфекций, которое опосредуется гонококковой или хламидийной инфекцией. Влагалищные микробы кишечного происхождения не вызывают цервицит, однако при восходящем инфицировании легко достигают верхних этажей брюшной полости, где могут вызывать воспаление брюшины.

Клиническая картина. При цервиците пациентки жалуются только на выделения и контактные кровотечения. Цервицит часто сопровождается дисбиозом влагалища, а иногда даже вагинитом.

При осмотре с помощью зеркала типичный цервицит характеризуется гиперемией и утолщением наружного зева цервикального канала, покрытого желтоватым липким секретом (рис. 7.127). Шейка матки легко травмируется, при контакте кровоточит (рис. 7.128). Таким образом, контактные и дисфункциональные кровотечения являются еще одним характерным симптомом цервицита.

При наличии обширной эктопии цилиндрического эпителия на влагалищ-

ной части шейки матки клиническая картина цервицита становится очень яркой (рис. 7.129). Тем не менее, у отдельных пациенток цервицит строго ограничен цервикальным каналом, а кольпоскопия практически не показывает никаких отклонений (рис. 7.130). У этих пациенток признаком заболевания может быть большое количество лейкоцитов в выделениях и невозможность выявления какого-либо патогенного микроорганизма, вызвавшего данное состояние.

Хламидийные инфекции

Хламидии являются самыми маленькими бактериями (0,3 мкм). Они могут воспроизводиться лишь очень других клеток, так как не продуцируют собственной АТФ в качестве источника энергии. За миллионы лет они очень хорошо адаптировались к существованию в человеческом организме. Хламидийные клетки имеют 2 формы: элементарные тельца и ретикулярные тельца. Элементарные тельца (0,3 мкм) вирулентны, они визуализируются в тельцах-включениях пораженных клеток (см. рис. 7.131a, b) и практически не способны к метаболизму, поэтому антибиотики не оказывают на них действия.

Во время фазы внутриклеточной репродукции элементарные тельца превращаются в ретикулярные тельца, которые размножаются путем деления. В эту фазу антибиотики могут быть использованы для подавления размножения возбудителя. Полное излечение хламидийной инфекции наиболее вероятно на ее ранних стадиях и при компетентной иммунной системе. Так, если в начале инфекции хламидии активно делятся во всех инфицированных клетках и поэтому могут быть подавлены антибиотиками, то при хронической инфекции все больше хламидий пребывает в стадии покоя и недоступны для антибиотиков. Выделяют три группы хламидий. До сих пор лишь для *C. trachomatis* установлены различные серотипы, обладающие различными патогенными свойствами (см. табл. 7.6).



Рис. 7.127 Гонококковый цервицит: выделения желтого цвета у пациентки 20 лет.

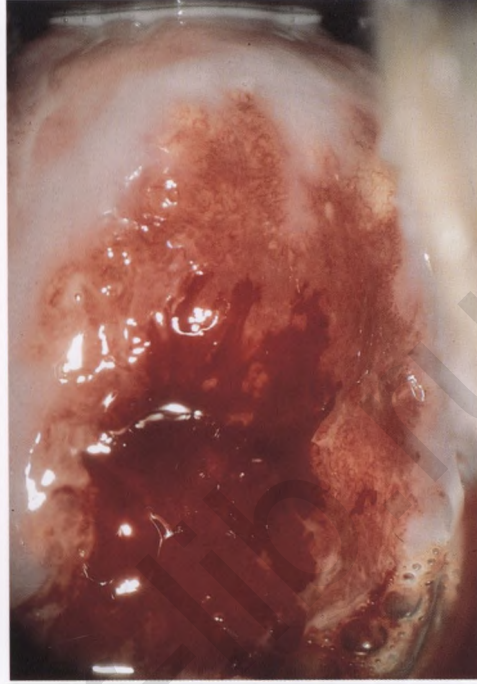


Рис. 7.128 Цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis*: кровотечение у пациентки 22 лет.



Рис. 7.129 Хламидийный цервицит, сопровождающийся диффузной гиперемией; возник после менструации у пациентки 22 лет, имеющей обширную эктопию влагалищной части шейки матки.



Рис. 7.130 Четко ограниченный хламидийный цервицит у пациентки 24 лет.

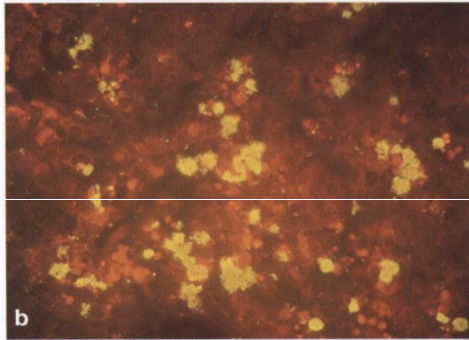
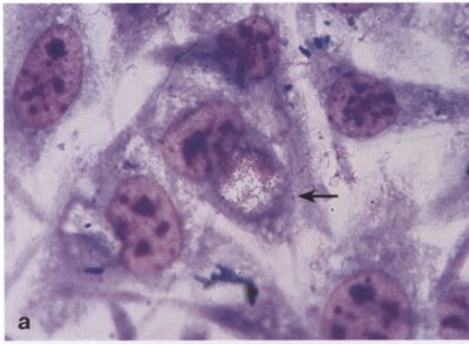


Рис. 7.131 Микроскопическая картина хламидийной инфекции. **а** Инфицированная клеточная культура (окраска по Гимзе) с тельцами-включениями (стрелка), заполненными элементарными тельцами *Chlamydia*. **б** Обнаружение хламидийной инфекции при помощи иммунофлуоресцентной микроскопии. Большие желтые пятна представляют собой тельца-включения, мелкие пятна представляют собой элементарные тельца.

***Chlamydia trachomatis*, серотипы А–С (трахома)**

Инфицирование этими бактериями происходит контактным путем. Они являются возбудителями трахомы, хро-

нического воспаления глаза (табл. 7.6). При отсутствии лечения инфекция вызывает рубцевание наружных оболочек глаза и через 10–30 лет приводит к слепоте.

***Chlamydia trachomatis*, серотипы L1–L3 (венерическая лимфогранулема)**

Венерическая лимфогранулема представляет собой генитальную инфекцию, передающуюся половым путем, которая обычно наблюдается в странах с теплым климатом (с. 320).

Chlamydia pneumoniae

Эта разновидность *Chlamydia* является самой распространенной у человека. У 50–70% взрослых людей видоспецифичные тесты позволяют обнаружить антитела против этого вида хламидий. Микроорганизмы распространяются воздушным путем и вызывают легкие респираторные инфекции.

Этот вид хламидий имеет особенно большое значение в связи с отдаленными последствиями инфекции, возникающими через несколько лет или десятков лет. Наиболее выражено поражение сосудов, хроническое воспаление которых способствует развитию атеросклероза.

C. pneumoniae, как и *C. trachomatis*, может вызывать артрит, поражая хрящевую ткань суставов. Пока неизвестно, имеет ли этот вид хламидий отношение к возникновению дегенеративных заболеваний и в какой степени.

Таблица 7.6 Классификация хламидий

<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
Серотипы А–С:	Серотипы отсутствуют	Серотипы отсутствуют
– трахома	– преимущественно легкие респираторные инфекции	– распространена у животных
L1–L3:	– пневмония	– атипичная пневмония
– венерическая лимфогранулема (ВЛГ)	– реактивный артрит	
D–K:	– возможно, имеет некоторое значение при атеросклерозе, инфаркте миокарда, эмфиземе, бронхиальной астме, рассеянном склерозе, саркоидозе, болезни Альцгеймера	
– урогенитальные инфекции		
– артрит		
– конъюнктивит		

Диагноз устанавливается при помощи серодиагностики. Лечение аналогично тому, которое проводится при инфекции *C. trachomatis*.

Chlamydia psittaci

В данном случае человек крайне редко является окончательным хозяином инфекции, которая приводит к возникновению атипичной пневмонии. Этот возбудитель играет большую роль у животных, в частности птиц и медведей коала, и, что важнее прочего, в птицеводческой промышленности.

Существуют и другие виды *Chlamydia*, вызывающие различные заболевания у животных, например у крупного рогатого скота. Однако, насколько известно, эти микроорганизмы не представляют опасности для человека.

Генитальные хламидийные инфекции (*C. trachomatis*, серотипы D–K)

Инфекции, вызываемые *C. trachomatis*, являются одними из наиболее значимых воспалительных процессов половых органов, что объясняется как частотой этих инфекций, так и тяжестью их последствий (табл. 7.7). Хламидийные инфекции относятся к наиболее распространенным бактериальным инфекциям, передающимся половым путем. Сами по себе эти инфекции не вызывают тяжелого воспаления и угрожающих жизни состояний. Тем не менее, последствия этих инфекций, такие как разрыв маточной трубы в случае трубной беременности, могут представлять опасность для жизни. Кроме этого, данные инфекции являются причиной довольно значительных расходов, обусловленных хроническим болевым синдромом, который может сопровождаться воспалением суставов, и дорогостоящей методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), необходимость в котором может возникнуть при непроходимости маточных труб.

Таблица 7.7 Характерные признаки генитальных инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis*

<p>Более 90% инфекций у мужчин и женщин протекают бессимптомно</p> <ul style="list-style-type: none"> – диагностируются лишь путем скрининга лиц, не имеющих симптоматики – хроническое течение на протяжении многих лет – наиболее частая бактериальная инфекция, передаваемая половым путем – характеризуется значительными последствиями, такими как внематочная беременность, бесплодие, артрит, особенно при бессимптомном течении инфекции – одна из инфекций, наиболее часто передающихся плоду во время родов – при внутриклеточном размножении образуется лишь небольшое количество дочерних клеток, что затрудняет обнаружение возбудителя – увеличение распространенности в большинстве групп населения – увеличение частоты выявления бессимптомных инфекций и лучшее их понимание – антитела не защищают от реинфекции – передача возбудителя возможна не только при половом акте, но и при петтинге

Возбудитель. *C. trachomatis*, серотипы D–K.

Распространенность. Мы выделяем два варианта хламидийной инфекции:

- ▶ Цветущая инфекция – возбудитель обнаруживается у 2–5% молодых, сексуально активных женщин и мужчин (см. рис. 7.132).
- ▶ Подострая хроническая инфекция верхних отделов полового тракта либо других частей тела (например, суставов), когда обнаружение возбудителя невозможно и активность инфекции определяется лишь по наличию антител. Антитела против хламидий, вызывающих генитальные инфекции, выявляются у 15–20% взрослых людей.

Передача возбудителя и патогенез. Передача *Chlamydia trachomatis* осуществляется преимущественно половым путем, поэтому они в первую очередь обнаруживаются в генитальной области. У отдельных пациентов хламидии могут контактным путем попадать в глаза, вызывая конъюнктивит. Для человека наиболее характерным является восходящее инфицирование половых путей, последствия которого у женщин намного серьезнее, чем у мужчин.

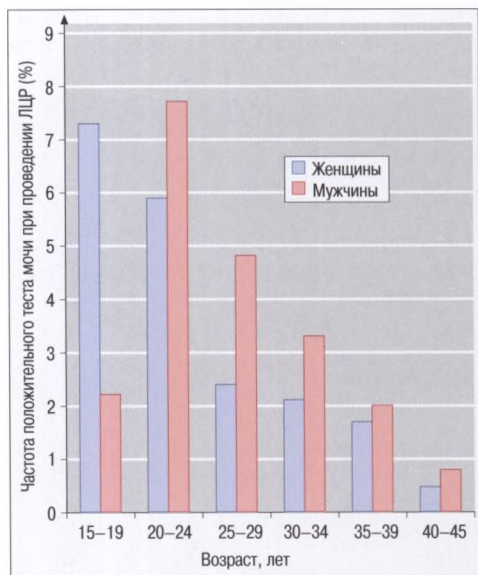


Рис. 7.132 Встречаемость генитальной хламидийной инфекции в Германии, на основании результатов проведенного в 1996 г. обследования 4381 мужчин и женщин, не имеющих клинической симптоматики. Из 1652 супружеских пар, по меньшей мере, в 4,5% случаев хотя бы у одного партнера результат обследования был положительным.

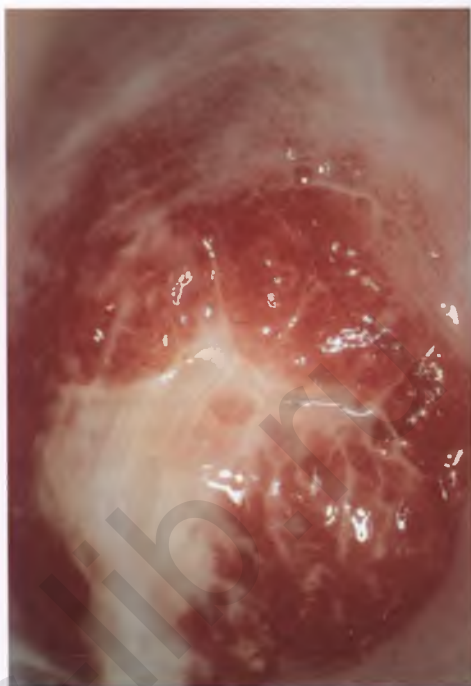


Рис. 7.133 Гиперпластический цервицит, вызванный *Chlamydia*, у пациентки 20 лет в артрите.

В связи с краткостью жизненного цикла клеток слизистой оболочки цервикального канала хламидии могут сохраняться в шейке матки лишь на протяжении нескольких месяцев, после чего они слущиваются вместе с клетками эндоцервикса. В противоположность этому, в маточных трубах хламидии могут существовать в течение многих лет. Поэтому именно здесь эти микроорганизмы причиняют максимальный вред. Развивается хроническое воспаление эпителия маточных труб, которое приводит к нарушению их функции, слипанию и в конечном счете непроходимости. Непроходимость маточных труб не препятствует развитию инфекции, поэтому хламидийный сальпингит может перейти в пиосальпинкс или гидросальпинкс.

Затем хламидии через наружное отверстие маточных труб попадают в брюшную полость, откуда с кровью переносятся в суставы.

Хламидии распространяются медленно и вызывают лишь умеренное воспаление, что связано с малой скоростью цикла их внутриклеточной репродукции. Симптомы, сопровождающие персистентную или прогрессирующую инфекцию, часто едва заметны либо вообще отсутствуют.

Этим объясняется то, что большинство генитальных хламидийных инфекций либо не обнаруживаются вовсе, либо диагностируются лишь после того, как развиваются необратимые вторичные повреждения.

В отличие от женщин, основными входными воротами для хламидийной инфекции у мужчин является уретра. Отсюда восходящим путем хламидии инфицируют предстательную железу, вызывая эпидидимит и, после многих лет существования болезни, бесплодие (азооспермию и олигоспермию) (табл. 7.8).

Возможны как персистенция хламидийной инфекции, так и реинфицирование, причем дифференцировка этих состояний часто трудна. О резистентности отдельных штаммов *Chlamydia* известно мало.

Клиническая симптоматика. У 90% пациентов симптомы либо отсутствуют, либо выражены незначительно; это желтые липкие выделения (рис. 7.133), контактные кровотечения, кровотечения в середине цикла (эндометрит). Системная симптоматика отсутствует, локальные проявления варьируют очень широко. Могут отмечаться отечность и полипообразное утолщение шейки матки со слизисто-гнойными выделениями или интенсивным сосудистым рисунком (рис. 7.134), при котором расширение кровеносных сосудов может сохраняться в течение нескольких месяцев. Затем либо наступает спонтанное выздоровление, либо инфекция поднимается кверху и в шейке матки более не обнаруживается. У мужчин хламидийная инфекция в 90% случаев протекает бессимптомно. Проведенные в последнее время исследования супружеских пар, в ходе которых хламидийная инфекция определялась при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) первой порции мочи, показали, что у мужчин хламидийная инфекция обнаруживается с той же частотой, что и у женщин, либо еще чаще, не проявляясь при этом какой-либо симптоматикой (см. рис. 7.132).

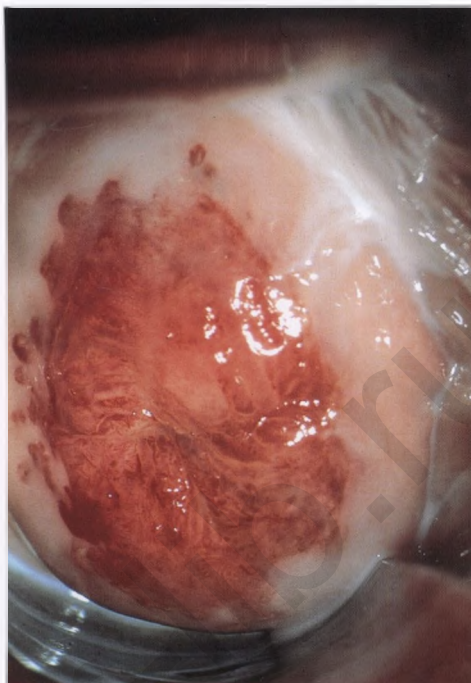


Рис. 7.134 Хламидийный цервицит с выраженным сосудистым рисунком у пациентки 21 года.

Специфические факторы риска:

- ▶ Восходящая инфекция (>40%) приводит к инфицированию маточных труб (см. Сальпингит, с. 204).
- ▶ Инфицирование новорожденных во время родов.
- ▶ Поздний послеродовой эндометрит (через 4–6 нед. после родов).
- ▶ Необоснованная аппендэктомия вследствие недиагностированного хламидийного сальпингита.
- ▶ Фактор, способствующий возникновению других инфекций шейки матки.

Таблица 7.8 Заболевания, вызываемые серотипами D–K *Chlamydia trachomatis*

У женщин	У мужчин	Во время беременности и родов
Уретрит	Уретрит	Преждевременные роды
Цервицит	Простатит	Кровотечение во время беременности (субхроническая гематома)
Эндометрит	Эпидидимит	Послеродовой эндометрит
Сальпингит (подострый)		Инфекции новорожденных
Перитонит		– конъюнктивит
Перигелатит		– пневмония
Конъюнктивит	Конъюнктивит	– генитальные инфекции
Артрит	Артрит	– возможно первичное бесплодие
Экзантемы	Экзантемы	
Синдром Рейтера	Синдром Рейтера	



Рис. 7.135 Хламидийный цервицит с незначительным изменением микрофлоры влагалища и желтыми выделениями из цервикального канала у пациентки 18 лет.



Рис. 7.136 Цервицит у пациентки 19 лет. На влагалищной части шейки матки определяется густая сеть расширенных кровеносных сосудов, являющихся признаком воспаления, давность которого составляет уже несколько недель.

Таблица 7.9 Диагностические мероприятия при хламидийных инфекциях

Первичные диагностические мероприятия	Чувствительность, %
Обнаружение возбудителя, антигена или ДНК	
Получение возбудителя в культуре клеток (например, на клетках Мак-Коя): несмотря на наибольшую специфичность этой методики, она редко предлагается лабораториями в силу ее трудоемкости, большой продолжительности и высокой стоимости	60–70 (в прошлом – «золотой стандарт» диагностики)
Флуоресцентные тесты (ФТ) с несколькими образцами	70–90
Ферментные тесты (ELISA)	50–90
– Быстрые тесты/отдельные тесты (например, Clearview): не подходят в силу недостаточной специфичности и низкой чувствительности	50–60
– Лабораторные тесты (ИФА, усовершенствованный ИФА [IDEIA] и др.): в настоящее время используются реже, чувствительность их также мала, однако специфичность хорошая	80–90
Тесты с ДНК-зондами (например, с генным зондом): не имеют преимуществ перед ферментными тестами	80–90
Тесты с амплификацией (ПЦР): высокая специфичность и чувствительность; подходят также для анализа мочи (первой порции мочи) и других биологических материалов	95–98 (современный «золотой стандарт»)
Дополнительные диагностические мероприятия	
Серодиагностика: Наличие антител указывает на то, что организм реагирует на возбудителя. Некоторые тесты позволяют заподозрить активную инфекцию, однако ни один не доказывает ее	
– проба с фиксацией комплемента (только групповая специфичность)	
– проба с ЛПС (липолисахаридом) (групповая специфичность), например gELISA, используется лишь в качестве начального теста при всех видах <i>Chlamydia</i>	
– микроиммунофлуоресценция: видовая специфичность; однако методика характеризуется дороговизной и субъективностью	
– ELISA/ImmunoComb: видовая специфичность (один из первых тестов этого типа)	
– тесты с синтетическими пептидами: видовая специфичность, высокочувствительные, однако включают не все типы	
– обнаружение антител против протеина теплового шока (HSP 60)	

- ▶ Более высокая агрессивность инфекции на фоне инфекционных заболеваний, затрагивающих лейкоциты (например, ВИЧ).

Перенесенный хламидийный сальпингит является наиболее частой причиной бесплодия трубного генеза. Инфекция обычно протекает подостро, вследствие чего часто остается недиагностированной. Сопровождающий заболевание болевой синдром в нижних отделах живота нередко становится причиной аппендэктомии. Частота передачи хламидийной инфекции новорожденным во время родов довольно высока. В случае контакта с инфекцией у 40% новорожденных возникает конъюнктивит и почти у 20% хламидийная пневмония. У детей также возможны отдаленные повреждения легких.

Диагностика:

- ▶ Типичные жалобы: желтые липкие выделения, контактные кровотечения.
- ▶ *Клиническая картина.* После введения зеркала обнаруживается желтый *цервикальный секрет*, микрофлора влагалища обычная (рис. 7.135).
- ▶ *Кольпоскопия.* Расширение сосудов (рис. 7.136; может являться единственным признаком инфекции, так как сохраняется в течение долгого времени даже после успешного лечения; в редких случаях вазодилатация может иметь другие причины, которые по большей части неизвестны).
- ▶ *Микроскопия.* Выделения из влагалища обычно содержат большое количество лейкоцитов (гранулоцитов и лимфоцитов), микрофлора влагалища у большинства пациенток представлена нормальными лактобактериями.
- ▶ *Цитологическое исследование* не применяется, дает лишь случайные результаты.
- ▶ *Лабораторная диагностика.* При обнаружении возбудителя диагноз подтверждается (табл. 7.9).

Этапы развития диагностических тестов для обнаружения *Chlamydia*:

- ▶ 1975–1985 гг., эра культуральной диагностики (выращивание в культуре клеток).
- ▶ 1985–1995 гг., эра тестов, основанных на обнаружении антител (клеточная культура не требуется), например, иммуноферментный анализ (ИФА), энзимсвязанный иммуносорбционный анализ (ELISA).
- ▶ с 1995 г. и по настоящее время, тесты с увеличением количества (амплификацией) нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция, ПЦР).

Тестами, позволяющими подтвердить диагноз, являются только тесты, направленные на обнаружение видоспецифичных антител против *Chlamydia trachomatis*. Отрицательные титры в большой степени позволяют исключить хламидийную инфекцию внутренних гениталий. Однако при цервиците инфекция может быть настолько поверхностной, что антитела не будут образовываться. Антитела, сохраняющиеся даже после терапии, указывают на исходное существование инфекции, локализующейся за пределами шейки матки. В случае свежей инфекции (до нескольких недель) и адекватной антибиотикотерапии (>2 нед.) титр антител фактически становится отрицательным. В случае если возбудитель уже обнаружен, серодиагностика позволяет отличить свежую инфекцию от персистирующей хронической инфекции и реинфекции. Лучшим доказательством элиминации возбудителя и полного излечения является изменение титра антител на отрицательный (см. рис. 7.137).

Взятие материала для обнаружения возбудителя. В связи с тем, что хламидии могут воспроизводиться только внутри других клеток, взятие мазков, содержащих как можно большее количество цервикальных клеток, является крайне важным для диагностики. Для этого ватный тампон или специальную щеточку глубоко вводят в цервикальный канал и с нажимом проводят вдоль его стенки. Затем полученные клетки осторожно переносят на специальное предметное стекло или в раствор; там-

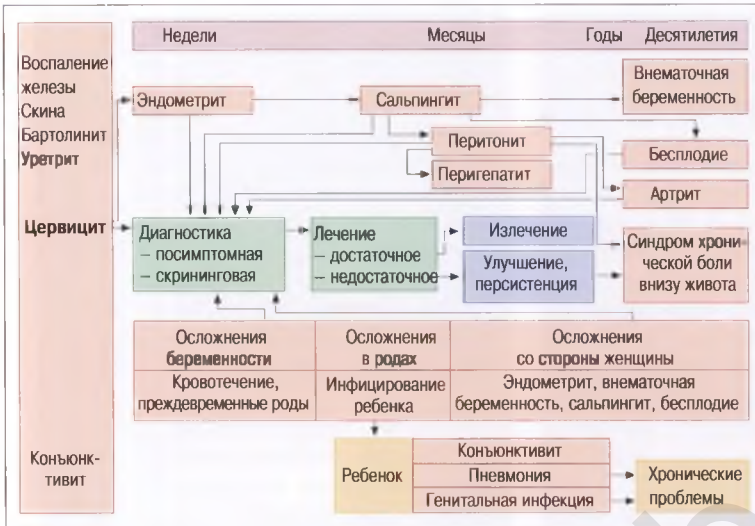


Рис. 7.137
Хламидийная инфекция. Клиническое течение и последствия.

пон также может оставаться в растворе. При взятии образца мочи следует собирать лишь первые 10–30 мл мочи (первая порция мочи), так как хламидии в первую очередь содержатся в смываемых мочой эпителиальных клетках.

Для клеточной культуры требуется специальная транспортная среда. Мазки, предназначенные для флуоресцентной микроскопии, иммуноферментных анализов или ПЦР, могут храниться в течение некоторого времени (несколько дней) и могут транспортироваться; то же касается и мочи, однако ее следует охлаждать.

Наиболее правильным временем для взятия цервикального мазка является период сразу после менструации либо во время родов. Неправильным временем является середина менструального цикла, когда количество цервикальной слизи увеличивается, что позволяет получить лишь несколько клеток, а при избыточном количестве слизи может затруднять выполнение ПЦР (см. табл. 7.9).

Терапия. Против хламидий эффективны многие антибиотики, однако стандартом лечения является доксициклин (табл. 7.10).

Рекомендуется следующая продолжительность лечения:

- ▶ 10 дней при цервиците;

- ▶ 20 дней при сальпингите;
- ▶ 30–90 дней при артрите.

Хламидийную инфекцию следует заподозрить в следующих случаях:

- ▶ Выделения без явлений вагинита.
- ▶ Дисфункциональное кровотечение.
- ▶ Контактные кровотечения.
- ▶ Гиперемия шейки матки.
- ▶ Желтый цервикальный секрет.
- ▶ Увеличение количества лейкоцитов в выделениях при нормальной лактобациллярной флоре и отсутствии других патогенных микроорганизмов.

Таблица 7.10 Терапия хламидийных инфекций

Лекарственное средство	Дозировка
Препараты первого ряда: – доксициклин – тетрациклины	200 мг в сутки 4 × 500 мг в сутки
Препараты второго ряда: – эритромицин – рокситромицин – азитромицин	4 × 500 мг в сутки 300 мг в сутки 1 × 1,5 г или лучше 2 × 1,5 г в сутки
Препараты третьего ряда (фторхинолоны): – офлоксацин – моксифлоксацин	2 × 200 мг в сутки 1 × 400 мг в сутки
Препараты четвертого ряда: – амоксициллин – клиндамицин – сульфониламиды, ко-тримоксазол	3 × 750 мг в сутки
Цефалоспорины неэффективны против <i>Chlamydia</i>	

- ▶ Дискомфорт внизу живота различной степени.
- ▶ Боль в правом плече.
- ▶ Смена полового партнера.

Гонококковый цервицит

В настоящее время гонококки обнаруживаются редко даже у женщин, контактировавших с этим возбудителем, хотя иногда гонококки выявляются в сочетании с хламидиями. В данном случае симптоматика также выражена незначительно либо отсутствует, а гонококки часто обнаруживаются случайно.

Возбудитель. *Neisseria gonorrhoeae*, имеющая несколько известных серотипов.

Частота. Около 0,02–0,2% всех пациенток с гинекологической патологией.

Инкубационный период. От 2 до 6 дней (или даже несколько недель).

Путь передачи и патогенез. Гонококки являются патогенными для половых органов микроорганизмами. Тем не менее, довольно часто встречается бессимптомная инфекция шейки матки. Передача происходит почти исключительно при половом контакте. У женщин чаще всего поражается шейка матки. Однако могут инфицироваться уретра, прямая кишка, бартолинова железа и область носоглотки.

Ряд факторов (кровотечение, введение ВМС, выскабливание полости матки) способствуют развитию восходящей инфекции. После того как инфекция достигает полости матки, развивается эндометрит с последующим острым сальпингитом, проявляющимся болью, лихорадкой и лейкоцитозом.

Иногда, чаще всего у женщин, может развиваться диссеминированная гонококковая инфекция с бактериемией (генерализованная диссеминация гонококков). Ее проявлениями являются лихорадка, недомогание, боли в конечностях и пустулезная либо петехиальная кожная сыпь. В то же время эта стадия может протекать легко, и лишь возникающий впослед-



Рис. 7.138 Цервицит, вызванный *Neisseria gonorrhoeae*. Из гиперемированной шейки истекает желтоватый секрет, содержащий лейкоциты.

ствии артрит может быть причиной значительного дискомфорта.

Инфицирование новорожденных гонококками во время родов в настоящее время крайне редкое явление. Тем не менее, гонококковый конъюнктивит по-прежнему считается опасным осложнением, так как может приводить к слепоте (см. также Профилактика у новорожденных инфекций глаз).

Клиническая картина. Системные симптомы отсутствуют; локальными симптомами являются обильные желтые выделения и гиперемированная, отечная шейка матки (рис. 7.138).

Специфические факторы риска:

- ▶ Восходящая инфекция, поражающая эндометрий и маточные трубы, часто сопровождается тяжелой симптоматикой и последующим бесплодием (см. Сальпингит, с. 204).
- ▶ Диссеминированная инфекция (развивается у 1–3% нелеченных паци-



Рис. 7.139 Цервицит, вызванный хламидиями и гонококками у пациентки 18 лет.

енток) сопровождается перемежающейся лихорадкой, мигрирующими суставными болями и поражением кожи (васкулит, геморрагическая пустулезная сыпь).

- ▶ Во время беременности: преждевременное излитие околоплодных вод с инфицированием новорожденного.
- ▶ Послеродовой эндометрит и нарушение заживления раны после кесарева сечения.
- ▶ Риск инфицирования полового партнера.

Диагностика:

- ▶ *Клиническая картина/кольпоскопия.* Выделения с резким неприятным запахом, признаки возможного цервицита (рис. 7.139).
- ▶ *Микроскопия.* Обнаружение большого количества лейкоцитов в мазке цервикальной слизи (доля гранулоцитов больше, чем при хламидийном цервиците). В мазках, окрашенных метиленовым синим или по Граму, типичные грамотрицательные расположенные внутриклеточно дипло-

кокки распознаются с трудом, что связано с частым одновременным присутствием больших количеств различных бактерий (рис. 7.140). Диагноз никогда не должен выставляться на основании микроскопического исследования, так как существуют непатогенные виды *Neisseria*.

- ▶ *Культуральное исследование.* В связи с нестабильностью *Neisseria* для них требуется транспортная среда. При использовании транспортной среды культуральное исследование может быть проведено через 2–3 дня после забора образца, при условии наличия в нем достаточного количества клеток *Neisseria*. При наличии грамотрицательных диплококков следует использовать селективную среду (среда Тайера–Мартина) и оксидазную реакцию. Требуется составление антибиотикограммы.

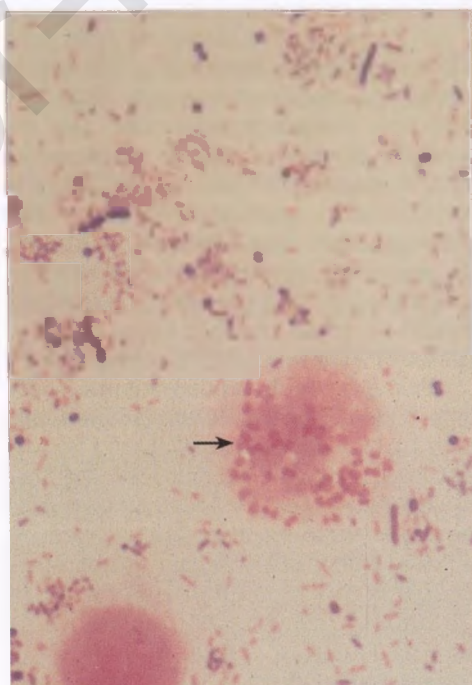


Рис. 7.140 Микроскопическая картина гонорейной инфекции. На цервикальном мазке (окраска по Граму) определяются отдельные лейкоциты, покрытые грамотрицательными кокками (стрелка). Также определяются большие количества других бактерий, так как данные пациентки часто страдают бактериальным вагинозом.

- ▶ **Серодиагностика** при цервиците не имеет большого значения, так как сколько-либо значимого иммунного ответа не возникает.

Терапия. Терапия имеет очень большое значение. За исключением штаммов, продуцирующих β -лактамазу (которые до сих пор встречаются редко), гонококки высоко чувствительны почти ко всем антибиотикам (за исключением клиндамицина и линкомицина).

Предлагается использовать следующие антибиотики:

- ▶ пенициллин, 2,4 млн ЕД, в/м или внутрь;
- ▶ амоксициллин, 3 раза по 750 мг/сут.;
- ▶ тетрациклины, 2 г/сут.;
- ▶ спектиномицин, 1 раз в день 2 г в/м (может использоваться против штаммов, продуцирующих β -лактамазу);
- ▶ цефалоспорины (также эффективны против штаммов, продуцирующих β -лактамазу), например цефтриаксон 250 мг в/м;
- ▶ фторхинолоны.

Продолжительность терапии. В случае неосложненного гонококкового цервицита терапия может быть короткой: от 1 до 3 дней; в случае осложненного цервицита или при диссеминации инфекции терапия должна продолжаться 5–10 дней.

Большое значение имеет лечение полового партнера.

Первичный сифилитический аффект шейки матки _____

Несмотря на редкость первичного сифилитического поражения шейки матки, его возможность, тем не менее, следует принимать во внимание. На рисунке 7.141 иллюстрирован случай подобного поражения. У пациентки отсутствовала симптоматика, паховые лимфатические узлы увеличены не были, что связано с тем, что от шейки матки лимфа оттекает по более глубокой расположенной дренажной системе.



Рис. 7.141 Первичный сифилитический аффект влагалищной части шейки матки. В области задней губы шейки матки определяется мягкая припухлость (содержит большое количество гранулоцитов).

Диагностика:

- ▶ **Обнаружение возбудителя** путем иммунофлуоресцентной микроскопии или микроскопии в темном поле (редко дает результат).
- ▶ **Гистологическое исследование** биоптата (неспецифичный метод).
- ▶ **Серодиагностика** (в сочетании с клинической картиной позволяет подтвердить диагноз).

Терапия:

См. Лечение сифилиса вульвы, с. 146.

Цервицит, вызванный другими бактериями _____

Шейка матки может также колонизироваться стафилококками, стрептококками группы А (рис. 7.142), бактериями рода *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* и др.), анаэробами или микоплазмами. Однако цервицит, изолированно вызванный одним из этих микроорганиз-

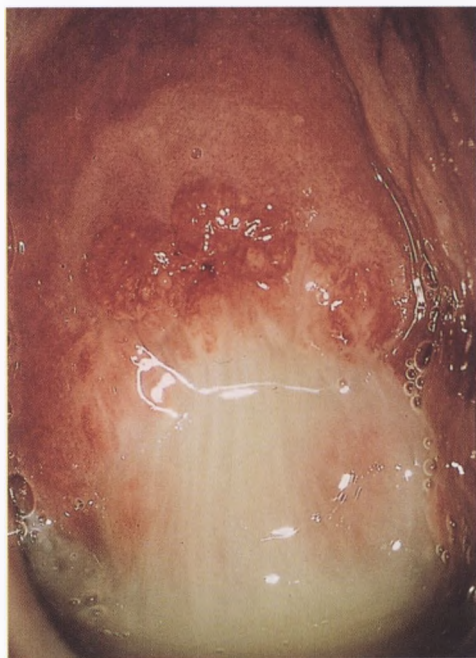


Рис. 7.142 Цервицит, вызванный стрептококками группы А у пациентки 21 года.

мов, встречается редко. Довольно часто приходится иметь дело с инфицированием или колонизацией влагалища либо с коинфицированием шейки матки на фоне эндометрита, например после родов или оперативного вмешательства.

Генитальный герпес шейки матки

Изолированное поражение шейки матки вирусом простого герпеса следует ожидать лишь в случае рецидивирующего генитального герпеса. В связи с отсутствием клинических проявлений у герпетической инфекции с подобной локализацией она чаще всего обнаруживается случайно.

Тем не менее, при первичном генитальном герпесе влагалищная часть шейки матки также поражается довольно часто. Из-за сильной боли в области вульвы от введения зеркала обычно приходится отказаться. В результате этого степень воспалительной реакции со стороны влагалищной части шейки матки остается почти неизвестной.

Клиническая картина. Цервицит, сопровождающий первичный генитальный герпес, в течение непродолжительного времени может напоминать хламидийный или гонококковый цервицит (рис. 7.143, 7.144). Однако в отличие от хламидийного цервицита, возникающая клиническая картина краткосрочна, что связано с быстрым преобразованием герпетических элементов. При первом осмотре шейка матки все еще покрыта желтоватой липкой некротической массой (рис. 7.145) с типичной волнообразной демаркационной линией, тогда как при повторном осмотре через 5 дней клиническая картина совершенно изменилась (рис. 7.146) в связи с заживлением эрозии под действием ацикловира.

Для генитального герпеса характерен некроз с последующим эрозированием (см. рис. 7.147), тогда как при хламидийном цервиците обычно наблюдается утолщение шейки матки.

Иногда генитальный герпес ошибочно принимается за злокачественную опухоль (рис. 7.144).

При рецидивирующем генитальном герпесе цервицит обычно обнаруживается случайно, в частности при наличии пузырьков на влагалищной части шейки матки либо при взятии мазков для вирусологического исследования в случаях цервицита сомнительной этиологии (см. рис. 7.148).

Специфические факторы риска:

- ▶ Риск инфицирования новорожденного во время родов.
- ▶ Риск инфицирования полового партнера.
- ▶ Может быть одним из факторов, способствующих развитию рака шейки матки.

Диагностика:

- ▶ **Клиническая картина.** Часто является достаточной для постановки диагноза.
- ▶ **Обнаружение возбудителя.** Изоляция вируса из содержимого пузырьков; флуоресцентная микроскопия микрореферата мазка, ПЦР.
- ▶ **Серодиагностика.** В случае рецидивирующего генитального герпеса

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15



Рис. 7.143 Первичный генитальный герпес влагалищной части шейки матки с диффузной гиперемией у пациентки 19 лет.



Рис. 7.144 Первичный генитальный герпес влагалищной части шейки матки у пациентки 17 лет. Предварительный диагноз – злокачественная опухоль.

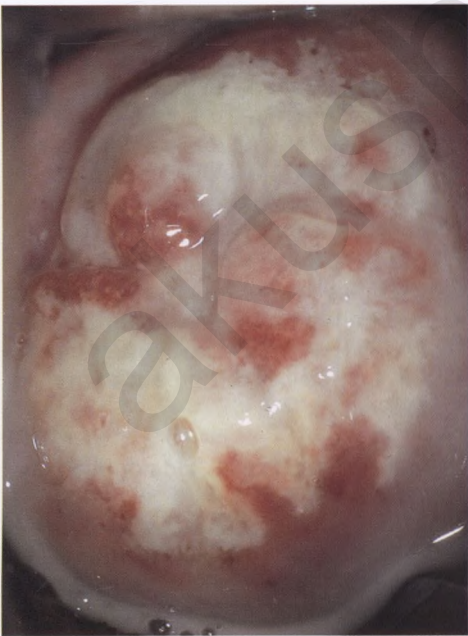


Рис. 7.145 Первичный генитальный герпес влагалищной части шейки матки у пациентки 26 лет. Некроз с инфильтрацией лейкоцитами и волнообразной демаркационной линией.



Рис. 7.146 Та же пациентка, что на рисунке 7.145, через 5 дней после лечения ацикловиром. Показаны незначительные типичные изменения.



Рис. 7.147 Первичный генитальный герпес у пациентки 26 лет. На инфицированной влажной части шейки матки определяется эрозия с волнообразными краями, образовавшаяся в результате слияния герпетических очагов.

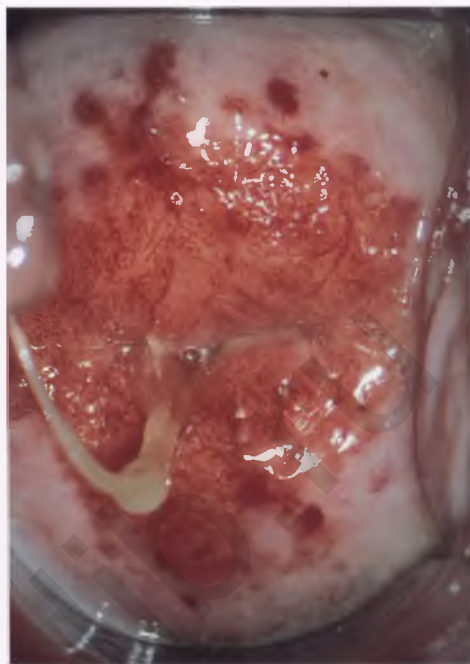


Рис. 7.148 Рецидивирующий генитальный герпес влажной части шейки матки у пациентки 26 лет.

значимого количества IgM антител не продуцируется.

► **Цитологическая диагностика.** Возможно лишь при благоприятных условиях, поэтому в практике не применяется.

Терапия. Изолированный рецидивирующий генитальный герпес шейки матки обычно не требует терапии, так как болевой синдром отсутствует. При беременности критерии необходимости терапии изменяются (с. 248).

Внимание! Изолировать ВПГ в шейке матки можно даже при отсутствии видимых при кольпоскопии патологических очагов.

Папилломавирусная инфекция шейки матки

Как и при папилломавирусном поражении вульвы приходится дифференцировать ПВИ, которая диагностируется при обнаружении возбудителя (например,

в случае дисплазии), с кондиломами влажной части шейки матки. Особые и промежуточные формы кондилом описываются как плоские кондиломы.

Кроме этого, необходимо различать между собой типы ПВИ низкого и высокого риска (с. 135).

Изолированное поражение шейки матки вирусом папилломы человека встречается редко. В то же время при ПВИ области гениталий коинфицирование шейки матки происходит довольно часто.

Клиническая картина. Не сопровождается жалобами.

Кондиломы, вызываемые ВПЧ-6, легко различимы невооруженным глазом (рис. 7.149), тогда как плоские кондиломы лучше обнаруживаются при помощи кольпоскопа (рис. 7.150). Инфекции, вызываемые ВПЧ высокого риска, сопровождаются тяжелой дисплазией (ЦИН III) и обычно четко визуализируются только после обработки исследуе-

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15

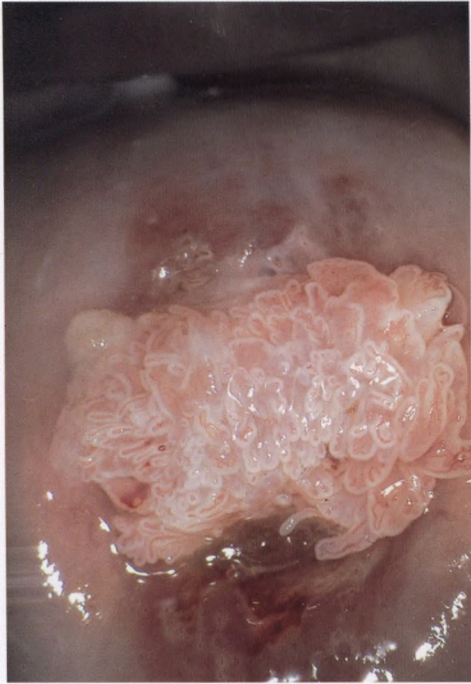


Рис. 7.149 Кондиломы влагалищной части шейки матки у пациентки 24 лет.

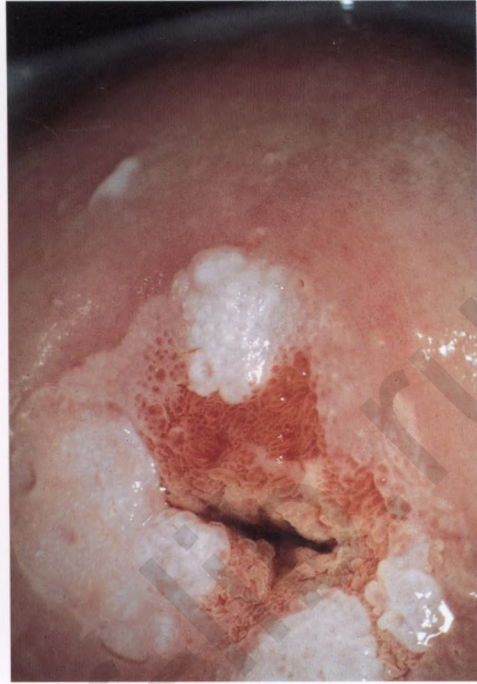


Рис. 7.150 Несколько плоских кондилом на влагалищной части шейки матки у пациентки 23 лет, проявившихся после обработки 3% уксусной кислотой.

мой поверхности 3% раствором уксусной кислоты (рис. 7.151 и 7.152).

Возбудители. ВПЧ высокого (типы 16 и 18) и низкого (типы 6 и 11) риска. Первые обнаруживаются чаще, так как изоляция вируса и его типирование выполняются при обнаружении дисплазии (т.е. частое обнаружение этих вирусов может быть последствием избирательности обследования).

Частота. ВПЧ высокого риска обнаруживаются примерно у 3% женщин в возрасте 30 лет; частота ВПЧ низкого риска не установлена.

Патогенез и патологическая анатомия. Типичные остроконечные кондиломы, которые вызываются ВПЧ типов 6 и 11 и напоминают кондиломы в области вульвы, обнаруживаются лишь изредка. У большинства пациенток в области поражения возникают плоские кондиломы (рис. 7.153), которые визуализируются лишь после обработки влагалищной части шейки матки 3% рас-



Рис. 7.151 Плоские кондиломы и дисплазия (PAP IVa) у пациентки 27 лет при беременности 12 нед. после обработки 3% уксусной кислотой.



Рис. 7.152 Плоские кондиломы и дисплазия (Pap IVa) у пациентки 28 лет.



Рис. 7.153 Папилломавирусная инфекция влагалищной части шейки матки у пациентки 28 лет. Обработка уксусной кислотой выявила мозаичность передней губы шейки матки и плоские кондиломы (переходящие в изолированные пятнистые участки) на задней губе и во влагалище.

твором уксусной кислоты. У преобладающего большинства пациенток эти изменения обнаруживаются на многослойном плоском эпителии влагалищной части шейки матки.

Однако у отдельных пациенток в цервикальном канале могут также выявляться узелки, которые после обработки уксусной кислотой белеют (рис. 7.154). Гистологически они соответствуют участкам, пораженным ПВИ. В зоне перехода цилиндрического эпителия эндоцервикса в многослойный плоский эпителий эктоцервикса могут повторно возникать инфекции, вызываемые различными возбудителями, в том числе и хронические (например, хламидийные). Поэтому неудивительно, что клеточные онкогены активируются на этом участке шейки матки.

С этой точки зрения ПВИ влагалищной части шейки матки имеет осо-

бое значение. Риск дегенеративных изменений (дисплазии) в этой области значительно выше, чем во влагалище или вульве. Поэтому пациенткам с однажды обнаруженной ПВИ, вызванной вирусами типов 16 и 18, рекомендуют тщательное наблюдение. Раннее устранение цитологически или гистологически измененных клеток при помощи лазера, криоабляции или конизации снижает риск возникновения карциномы.

Специфические факторы риска:

- ▶ Риск дисплазии и карциномы.
- ▶ Возможность передачи ВПЧ новорожденному во время родов с последующим возникновением папиллом в гортани (ВПЧ типа 11).
- ▶ Риск инфицирования полового партнера.

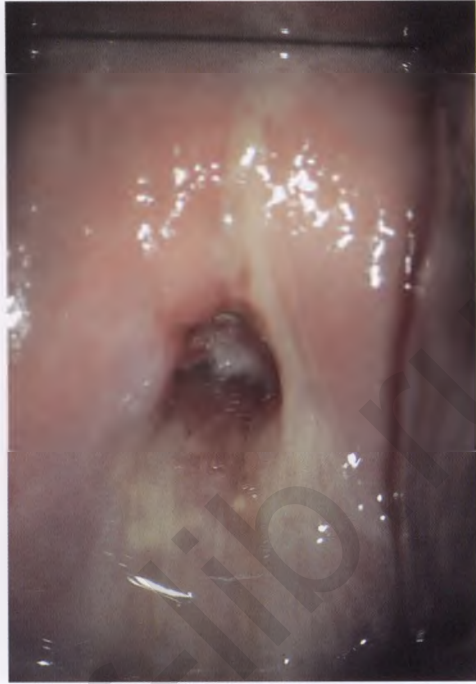


Рис. 7.154 Интрацервикальная папилломавирусная инфекция у пациентки 24 лет при беременности 18 нед. В слегка приоткрытом цервикальном канале видны белые после обработки уксусной кислотой узелки. Гистологическое исследование подтвердило клинический диагноз.

Рис. 7.155 Состояние, напоминающее хронический цервицит (сохраняющийся в течение 6 мес.) у пациентки 46 лет. При исследовании диагностирована цервикальная карцинома (стадия IIb).

Диагностика:

- ▶ **Кольпоскопия** после обработки 3% раствором уксусной кислоты.
- ▶ **Обнаружение вирусной ДНК.** При помощи гибридизации с использованием цитологического препарата или образца ткани.
- ▶ **ПЦР.**
- ▶ **Гистологическое исследование.** Возможно обнаружение койлоцитоза (рис. 7.65, с. 139).
- ▶ **Цитологическое исследование.** PAP IIw или III D.

Терапия:

- ▶ Механическое удаление посредством лазерной или электрической абляции, криоабляции.
- ▶ Денатурация (криоабляция, обработка трихлоруксусной кислотой, алботилом).
- ▶ Иммуномодуляторы.

▶ Интерферон.

- ▶ Влагалищные таблетки витамина С с замедленным высвобождением действующего вещества применяются ежедневно в течение нескольких недель.

Дифференциальная диагностика цервицита _____

Карцинома шейки матки

В случаях хронического цервицита, не поддающегося терапии антибиотиками, либо при цервицитах сомнительной этиологии всегда следует брать мазок для цитологического исследования. Материал для мазка лучше всего брать из цервикального канала, пользуясь специальной щеткой. При неоднозначности заключения цитологического анализа

исследование следует повторить, используя другой метод фиксации, что часто необходимо для исключения карциномы. На рисунке 7.155 изображена влагалищная часть шейки матки 46-летней пациентки, которая повторно осматривалась на протяжении почти 6 мес. и получала терапию, не дающую эффекта до тех пор, пока она не сменила доктора, после чего у нее была обнаружена карцинома шейки матки IIb стадии. Ранняя диагностика аденокарциномы шейки матки или ее влагалищной части представляется особенно трудной. В отличие от обычных инфекционных вагинитов, при которых всегда поражаются большие участки влагалища либо все влагалище или влагалищная часть шейки матки, карцинома сначала протекает локализованно, а затем начинает непрерывно распространяться. При возникновении сомнений относительно природы патологического процесса в области шейки матки никогда не следует долго ждать с проведением гистологического исследования и достаточной по объему биопсии.

Изменения шейки матки при беременности, которые должны вызывать подозрения в отношении злокачественного процесса, приведены на с. 290.

Восходящие инфекции внутренних половых органов

В норме шейка матки является отличным барьером, препятствующим проникновению патогенных микроорганизмов в матку, маточные трубы и малый таз.

Этиология. Возникновение восходящих инфекций возможно лишь при особых обстоятельствах:

- ▶ Инфицирование патогенными микроорганизмами при половом контакте (например, *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*) либо инфицирование высокопатогенными микроорганизмами (например, стрептококки группы А).
- ▶ Роды или послеродовой период, когда полость матки открыта.

- ▶ Состояние после хирургических вмешательств в области матки (например, выскабливания, введения ВМС, искусственного прерывания беременности).
- ▶ Некроз опухоли (карцинома шейки матки, карцинома эндометрия).
- ▶ Дефицит эстрогенов (редко).

Следующие факторы также способствуют возникновению восходящих инфекций: сахарный диабет, угнетение иммунитета (на фоне сопутствующих заболеваний, при карциноме, приеме иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекции), менструальное или иное кровотечение (полипы, субмукозный миоматозный узел) и ВМС.

Решающую роль также играет тип и количество патогенных микроорганизмов, уже имеющихся во влагалище и вводимых в матку во время различных манипуляций.

Клиническое течение. В зависимости от типа возбудителя инфекция может протекать медленно, хронически, с образованием абсцессов, как например при инфекциях, вызываемых анаэробами, или молниеносно (в настоящее время наблюдается реже), с наступлением смерти в течение нескольких часов или дней, как в случае инфекций, вызываемых стрептококками группы А.

Прогноз. Ранняя диагностика и своевременное начало терапии инфекции способствуют их лучшему излечению. Это требует от врача постоянной осторожности в отношении подобных инфекций и назначения адекватных диагностических процедур.

Важными признаками возможной инфекции внутренних половых органов являются такие характерные черты инфекционного процесса, как лихорадка, лейкоцитоз и в особенности боль. Если эти проявления отсутствуют, количество возбудителя в организме достигает критического предела, активируются медиаторы и прогноз ухудшается в силу запоздалой постановки диагноза. Даже в настоящее время часть этих случаев заканчивает-

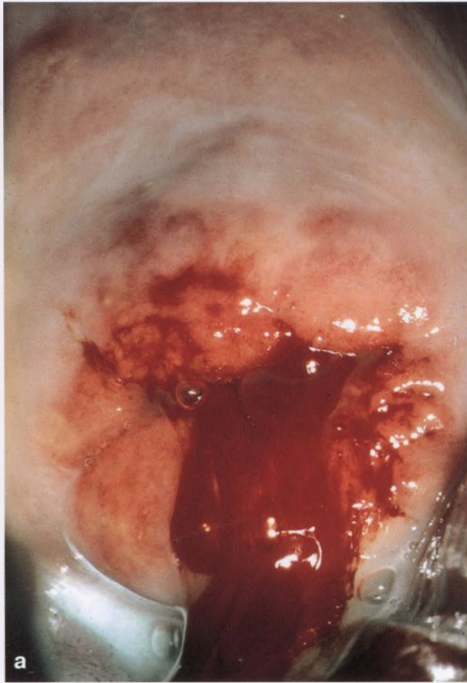


Рис. 7.156 Хламидийный эндометрит, проявляющийся кровотечением (а) у пациентки 23 лет; лейкореей (b) у пациентки 27 лет.

ся летальным исходом либо значительными осложнениями.

Эндометрит

Воспаление эндометрия называется эндометритом. Мы различаем эндометрит, вызванный восходящей инфекцией, например гонококковой или хламидийной, и послеоперационный эндометрит, который вызывается другими возбудителями при участии дополнительных факторов риска.

При инфекциях, передающихся половым путем, воспаление обычно ограничено эндометрием. Основным симптомом этой довольно частой формы эндометрита является кровотечение (рис. 7.156a). Массивная лейкорея (рис. 7.156b) является скорее исключением.

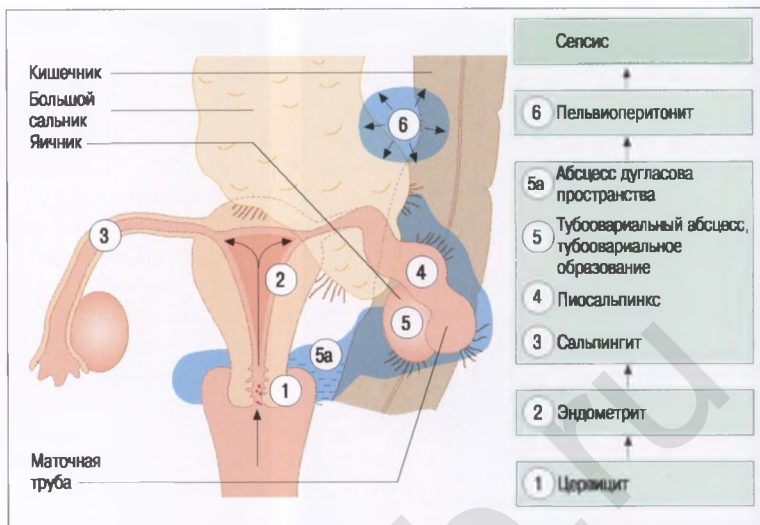
Послеоперационный и послеродовой эндометрит, с учетом его этиологических и патоморфологических особенностей (распространенность и тяжесть

инфекционного и воспалительного процесса, поражение участков миометрия), фактически является эндомиометритом. Данная форма воспаления будет обсуждаться в разделе послеоперационных и послеродовых инфекций.

Эндометрит у амбулаторных пациенток

Иногда эндометрит может развиваться после введения ВМС; в случаях, когда не была диагностирована и санирована субклиническая инфекция влагалища или шейки матки; или, что чаще, спонтанно вызывается восходящей инфекцией, особенно хламидиями и реже — гонококками. При втором варианте эндометрит является, вероятно, лишь транзиторной стадией инфекций, которые в первую очередь манифестируются в области придатков (см. рис. 7.157). Это, тем не менее, не обозначает, что воспалительный процесс не может возникнуть в эндометрии, однако тяжелые

Рис. 7.157
Восходящие инфекции женских половых органов. Возможные стадии распространения инфекции и их последствия.



симптомы в случае изолированного эндометрита обычно не развиваются.

Клиническая картина. Основным симптом эндометрита, дисфункциональные маточные кровотечения (гиперменорея, кровотечение в середине цикла), часто сочетается с цервицитом (см. рис. 7.139), гиперемией шейки матки, зловонными выделениями и присутствием лейкоцитов в выделениях (обнаруживается при микроскопии). Признаками эндометрита также могут быть дисменорея, боль внизу живота и субфебрильная лихорадка. Болезненность матки при двуручном исследовании следует считать диагностическим признаком эндометрита лишь в случае тяжелого воспаления и сильной боли, так как у большинства женщин давление на матку вызывает дискомфорт.

Диагностика:

- ▶ Осмотр шейки матки.
- ▶ Цервикальный мазок, по возможности мазок из полости матки, для общего бактериологического исследования (гонококки, стрептококки группы А) и специальный мазок для обнаружения хламидий.
- ▶ Оценка маркеров воспаления (общий анализ крови, СОЭ, СРБ) для анализа распространенности воспалительного процесса.

- ▶ Ультразвуковое исследование.

Возбудители. Хламидии, гонококки, стрептококки группы А, золотистый стафилококк, кишечная флора с анаэробами.

Терапия:

- ▶ Антибиотики, активные в отношении наиболее значимых возбудителей, такие как амоксициллин с ингибиторами β-лактамазы, доксициклин, фторхинолоны, возможно использование метронидазола.
- ▶ Эстрогены для «укрепления» эндометрия.
- ▶ Удаление ВМС в тяжелых случаях (в легких случаях, например, при хламидийной инфекции, адекватно пролеченной антибиотиками, этого не требуется).

Прогноз и течение. Прогноз обычно благоприятный. Течение заболевания легко прослеживается по уровню маркеров воспаления (СРБ).

Особые формы эндометрита

Пиометра

Пиометра представляет собой редкую форму эндометрита, при которой в полости матки скапливается гной, вызы-

вающий окклюзию цервикального канала. Способствующими факторами являются присутствие возбудителей в полости матки и благоприятные условия для их развития либо иммунодефицит. Подобные условия могут создаваться после хирургического вмешательства (например, конизация шейки матки, выскабливание при карцине эндометрия) либо на фоне некроза злокачественной опухоли, нарушающей проходимость цервикального канала. Иногда пиометра обнаруживается случайно, когда гной неожиданно начинает истекать из цервикального канала. Риск осложнений может быть оценен при помощи ультразвукового исследования, лабораторных анализов, цитологического и бактериологического исследований. В случае спонтанного дренирования пиометры изначальной тактикой может быть наблюдение на фоне терапии антибиотиками, если состояние пациента это позволяет. Возбудителями данного заболевания чаще всего являются золотистый стафилококк и анаэробы (например, представители семейства *Bacteroides*). В зависимости от характера основного заболевания и наличия дополнительных факторов риска может развиваться сепсис и септический шок, что, однако, наблюдается очень редко.

Клиническая картина. Жалобы практически отсутствуют. При спонтанном дренировании пиометры появляются выделения желтого цвета. Лихорадка развивается редко.

Диагностика:

- ▶ **Клиническая картина:** истечение гноя из цервикального канала (рис. 7.158).
- ▶ **Микроскопия:** массивная лейкорея.
- ▶ **Ультразвуковое исследование:** наличие гноя/жидкости в полости матки, полип эндометрия.
- ▶ **Бактериологическое исследование.**
- ▶ Маркеры воспаления позволяют оценить выраженность воспалительного процесса.
- ▶ Исключение злокачественной опухоли (цитологическое, гистологическое исследование).



Рис. 7.158 Пиометра у пациентки 60 лет, наблюдается истечение гноя из цервикального канала.

- ▶ Исключение перитонита.

Терапия:

- ▶ Пробное расширение цервикального канала при отсутствии спонтанного дренирования (возможное осложнение – перфорация).
- ▶ Дренирование полости матки под контролем ультразвука.
- ▶ Назначение системных антибиотиков, обладающих активностью против двух из перечисленных выше возбудителей (золотистый стафилококк, анаэробные микроорганизмы).
- ▶ Впоследствии, для исключения злокачественной опухоли, необходимы повторные осмотры.
- ▶ В сомнительных случаях производится хирургическая санация полости матки.

Риск:

- ▶ Злокачественная опухоль.
- ▶ Перфорация матки с выходом гноя в брюшную полость и последующим развитием перитонита или сепсиса.

Эндометрит, вызванный бациллой туберкулеза

Эндометрит, вызванный бациллой туберкулеза, в настоящее время встречается крайне редко и почти исключительно у женщин более пожилого возраста, при этом диагноз обычно является случайной патологоанатомической находкой. У женщин молодого возраста это заболевание может изредка выявляться при проведении обследования по поводу бесплодия. Туберкулезный эндометрит чаще встречается у жительниц развивающихся стран, и в этих случаях он обычно сочетается с туберкулезной инфекцией маточных труб.

Сальпингит

Сальпингитом называется воспаление маточных труб, которые являются основным местом приложения всех восходящих инфекций (см. рис. 7.157).

Протяженность инфекции и возбудители. Восходящие инфекции представляют собой прогрессирующий воспалительный процесс, который может не только поражать различные органы и отделы, но также иметь различную клиническую картину, которая зависит от возбудителя и условий. Начинаясь в полости маточных труб, эти инфекции могут поражать все слои их стенок и распространяться на прилегающие участки. Поэтому клиническая картина сальпингитов очень многообразна.

Номенклатура подобных восходящих инфекций довольно запутана, поэтому лучше использовать общий термин «воспаление верхнего отдела полового тракта». Термин «аднексит», используемый в германоговорящих странах, приблизительно соответствует определению «воспалительное заболевание органов малого таза/Pelvic Inflammatory Disease» (ВЗОМТ/PID), используемому в английском языке. Тем не менее, благодаря доступности ультразвукового исследования и возможности определения маркеров воспаления в настоящее время мы можем

определять протяженность подобных инфекций более точно:

- ▶ эндометрит;
- ▶ сальпингит;
- ▶ пиосальпинкс;
- ▶ гидросальпинкс;
- ▶ tuboовариальный абсцесс.

Сальпингитом называется воспаление маточных труб, вызванное восходящей инфекцией, представлять которую могут множество бактерий. Именно поэтому существуют различные взгляды на роль различных возбудителей в возникновении острого сальпингита и частоту вызываемой ими инфекции.

В качестве основной причины сальпингита были выявлены два патогенных микроорганизма:

- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*;
- ▶ *Chlamydia trachomatis*.

В зависимости от биологических свойств этих двух возбудителей клинические проявления вызываемых ими инфекций и возникающие осложнения значительно варьируют.

Возбудителями также могут быть:

- ▶ вирусы простого герпеса;
- ▶ стрептококки группы А.

Кроме этого, при сальпингите из маточных труб могут быть изолированы анаэробные бактерии (различные виды *Bacteroides*, пептококки, пептострептококки), а также *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, стрептококки группы В и др., т.е. микроорганизмы, обычно обнаруживаемые также и во влагалище.

В отсутствие своевременной начатой терапии происходит более или менее выраженное спайвание придатков с большим сальником, кишечником, стенками малого таза или передней брюшной стенкой, зависящее от протяженности инфекции в области придатков.

Острый сальпингит

Характерными признаками острого сальпингита являются внезапная интенсивная боль внизу живота (обычно

с двух сторон), высокая температура и недомогание. Заболевание возникает почти исключительно у молодых сексуально активных женщин. Отмечаются выраженный лейкоцитоз крови (до 20 000/мкл) и значительное повышение СОЭ, типичные для воспалительного процесса. После введения нескольких доз антибиотиков симптомы исчезают так же быстро, как возникли.

Возбудитель. *Neisseria gonorrhoeae* выявляется в 50–70% случаев. Частота ее обнаружения зависит от ряда факторов. Она тем выше, чем раньше проведено бактериологическое исследование. Гонококки могут адгезироваться к эпителиальным клеткам и способны проникать внутрь них; в результате этого идентификация возбудителя в гное может быть значительно менее результативной, чем в мазке, взятом с поверхности ткани.

Гонококки очень чувствительны к антибиотикам, поэтому уже после однократного их назначения возбудитель не обнаруживается при культуральном исследовании.

Патогенез. Восходящая гонококковая инфекция обычно развивается при таких состояниях, при которых цервикальный канал открыт, а защитное действие эстрогенов отсутствует. Адгезия гонококков к эпителиальным клеткам считается важным фактором, способствующим возникновению воспалительного процесса трубного эпителия; при этом основную роль играют ворсинки и гонококковый протеин 2. Большая вариабельность гонококков позволяет им преодолевать защитные системы организма.

Быстрое размножение гонококков и их способность к внутрисполостному распространению приводят к почти мгновенному инфицированию всех внутренних половых органов. Вызываемая гонококками воспалительная реакция со стороны внутренних половых органов вызывает тяжелый болевой синдром и обычно высокую температуру.

Клиническая картина:

- ▶ внезапное начало;

- ▶ интенсивная боль внизу живота;
- ▶ лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$);
- ▶ боль при смещении матки;
- ▶ пастозность и болезненность при пальпации в области придатков, ограничение их подвижности;
- ▶ болезненность внизу живота при пальпации;
- ▶ в зависимости от протяженности инфекции может появиться напряжение мускулатуры передней брюшной стенки.

Специфические факторы риска или осложнения:

- ▶ возникновение бактериемии с диссеминацией гонококковой инфекции и возникновением эритемы или артрита;
- ▶ формирование воспалительного конгломерата (см. рис. 7.159);
- ▶ пиосальпинкс;
- ▶ гидросальпинкс (см. рис. 7.160);
- ▶ тубоовариальный абсцесс;
- ▶ бесплодие;
- ▶ повышение риска внематочной беременности.

Раннее начало лечения позволяет снизить риск осложнений.

Гонококковая инфекция обычно ограничена областью придатков. Однако у отдельных пациенток может происходить системная диссеминация возбудителя с поражением суставов. В некоторых случаях гонорея диагностируется только после возникновения артрита. При системной гонококковой инфекции изредка может появляться мелкоточечная сыпь.

В некоторых случаях вместе с гонококками в верхние отделы полового тракта могут проникать другие патогенные представители влагалищной микрофлоры, в частности различные анаэробы, золотистый стафилококк, кишечная палочка и другие; в результате этого, после стихания острых воспалительных явлений, в области придатков может возникнуть хронический процесс, приводящий к образованию абсцесса.

Для предотвращения этого требуется назначение антибиотиков, спектр



Рис. 7.159 Ультразвуковая картина воспалительного tuboовариального образования правых придатков у пациентки 32 лет, страдающей хроническим ВЗОМТ в течение 10 нед. Яичник визуализируется между двумя белыми крестами.

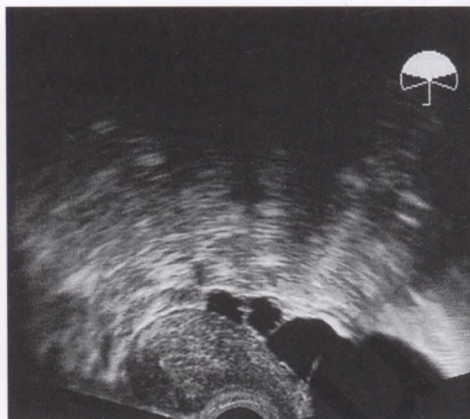


Рис. 7.160 Ультразвуковая картина гидросальпинкса у пациентки 35 лет, страдающей первичным бесплодием и хроническим рецидивирующим ВЗОМТ.

действия которых распространяется и на данные микроорганизмы. Продолжительность терапии должна составлять не менее 10 дней.

Повторный контроль лабораторных показателей и ультразвуковое исследование органов малого таза позволяют выявить это осложнение на начальных его этапах, когда сохраняется возможность лечения его антибиотиками. Однако при тяжелой абсцедирующей инфекции эффективной является лишь хирургическая санация очага инфекции.

Диагностика:

- ▶ *Клиническая картина.*
- ▶ *Тест на беременность.* Должен быть отрицательным.
- ▶ *Микроскопическое исследование.* В выделениях обнаруживается большое количество лейкоцитов; часто выявляется нарушение микрофлоры влагалища (бактериальный вагиноз).
- ▶ *Культуральное исследование материала* (если выполняется до назначения антибиотиков), полученного из шейки матки или ампулярного отдела маточных труб (при проведении лапароскопии), позволяет обнаружить возбудителя (используется

транспортная среда, специальные среды роста).

- ▶ *Выявление хламидий.*
- ▶ *Лабораторные параметры.* Общий анализ крови (лейкоцитоз); СРБ (всегда повышен), СОЭ (изначально нормальная, через несколько дней значительное повышение).
- ▶ *Ультразвуковое исследование.* Утолщение маточных труб, tuboовариальное образование (рис. 7.159, 7.161), наличие жидкости в маточно-прямокишечном пространстве (дугласово пространство).
- ▶ *Лапароскопия.* Гиперемированные и утолщенные маточные трубы, спайки.
- ▶ *Течение заболевания.* Быстрый эффект терапии антибиотиками.
- ▶ *Серодиагностика* способствует подтверждению диагноза в отдельных случаях, особенно при диссеминированной гонорее.

Во всех случаях подозрения на сальпингит следует исключить внематочную беременность или аппендицит. Обстоятельствами, свидетельствующими не в пользу острого сальпингита, являются отсутствие полового контакта в течение последних недель, односторонняя симптоматика, микроско-

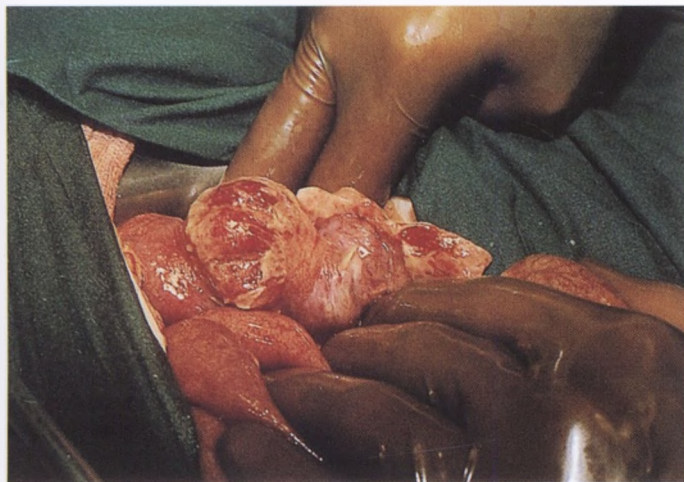


Рис. 7.161
Воспалительный конгломерат при сальпингите у пациентки 32 лет; в цервикальном канале обнаружены хламидии.

пически нормальная микрофлора влагалища и отсутствие лейкоцитов в выделениях.

В ситуации, когда симптомы острого сальпингита сохраняются в течение нескольких дней и терапия антибиотиками уже начата, диагностика его затрудняется. Острый лейкоцитоз к этому времени может уже разрешиться, и лишь СОЭ остается повышенной. В подобных случаях для исключения или подтверждения диагноза острого сальпингита рекомендуется проведение лапароскопии. Если диагноз острого сальпингита ставится без сомнений, лапароскопическое исследование не требуется.

Терапия. Лечение зависит от распространенности инфекции и ее возбудителя.

При своевременном назначении пеницилина достаточно короткого курса терапии для лечения неосложненной гонококковой инфекции.

В связи с высокой чувствительностью гонококков для лечения могут использоваться почти все антибиотики (исключениями являются клиндамицин и линкомицин). Быстрый эффект пеницилина свидетельствует в пользу гонококковой инфекции, вызванной чувствительным к нему штаммом.

Требует внимания то обстоятельство, что при сальпингите, особенно

персистирующим в течение некоторого времени, обычно присутствуют и другие патогенные микроорганизмы. Возможность одновременного инфицирования хламидиями также не может быть исключена. Ситуация еще больше осложняется, когда в шейке матки отсутствуют типичные возбудители сальпингита, а лапароскопия с забором мазков и биопсией не проводилась.

У подобных пациенток следует руководствоваться клинической картиной и назначать препараты широкого спектра действия.

Терапия при обнаружении гонококков. В большинстве случаев адекватной терапией являются пенициллин или ампициллин (в/в), либо амоксициллин (внутри) или тетрациклины. Для выявления β -лактамазопродуцирующих штаммов следует определять чувствительность микроорганизмов к антибиотикам (антибиотикограмма).

Цефалоспорины третьего поколения также могут с успехом применяться для терапии.

Дополнительно следует назначать противовоспалительный препарат (диклофенак, пироксикам).

Продолжительность терапии: от 5 до 7 дней.

После нормализации СОЭ терапия может быть прекращена.

Стойкое повышение СОЭ указывает на недостаточную эффективность терапии либо на сопутствующую патологию. В данной ситуации следует провести терапию более эффективными антибиотиками в более высокой дозировке. Также следует исключить такие причины повышенной СОЭ, как патология эритроцитов, иммунные заболевания или другие хронические заболевания, включая злокачественные опухоли.

Терапия при невозможности идентификации возбудителя:

- ▶ доксициклин (200 мг) + метронидазол (2 × 500 мг) в сутки;
- ▶ ампициллин или амоксициллин + ингибиторы β-лактамазы;
- ▶ клиндамицин (4 × 600 мг) + гентамицин или тобрамицин (80 мг) в сутки (кроме гонококковой инфекции);
- ▶ цефалоспорин (2–6 г) + метронидазол (2 × 500 мг) + доксициклин (200 мг) в сутки;
- ▶ ампициллин (3 × 2 г) + доксициклин (200 мг) в сутки;
- ▶ фторхинолоны с метронидазолом или без него, в зависимости от конкретного препарата (при использовании моксифлоксацина метронидазол не применяется).

После нормализации температуры пациентка может быть переведена на пероральную антибиотикотерапию; суммарная продолжительность терапии должна составлять 10–14 дней.

Подострый сальпингит

Подострый сальпингит обычно сопровождается умеренно выраженной симптоматикой, которая варьирует и иногда настолько неспецифична, что возможность инфекции маточных труб изначально не рассматривается. Лихорадка развивается редко, температура повышается лишь слегка либо остается нормальной. Симптомы могут включать боль различного характера внизу живота, выделения, диспареунию и боль в пояснице, а также боль

при дыхании, боль в правом подреберье и правом плече. Лабораторные анализы показывают только умеренный лейкоцитоз (до 12 000/мкл) и умеренное повышение СРБ (до 60 мг/л; норма — 5 мг/л). В данном случае наиболее частым возбудителем является *Chlamydia trachomatis*. Клинические проявления хламидийной инфекции никогда не бывают настолько выраженными, как при остром гонорейном сальпингите.

Возбудители. *Chlamydia trachomatis* обнаруживается примерно у 90% пациентов с подострым сальпингитом.

Реже заболевание вызывается следующими микроорганизмами:

- ▶ гонококки;
- ▶ анаэробы;
- ▶ *Escherichia coli* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*;
- ▶ стрептококки групп А, G и F;
- ▶ *Staphylococcus aureus*;
- ▶ *Mycoplasma genitalium*.

Распространенность. В настоящее время подострый сальпингит встречается в 10 раз чаще острого сальпингита.

Патогенез. На морфологическом уровне заболевание представляет собой локальный воспалительный ответ, тяжесть которого резко контрастирует с минимально выраженной клинической симптоматикой. Обычно поражается эндотелий маточных труб, однако воспалительная реакция может распространяться на всю стенку маточной трубы. В результате этого в малом тазу образуются многочисленные спайки между маточной трубой, яичником, большим сальником и кишечником. Воспаление брюшины в области печени (перигепатит) является классическим внутрибрюшным осложнением подострого хламидийного сальпингита, которое развивается почти у 10% пациенток. Клинически это осложнение проявляется болью в правом плече, возникающей вследствие раздражения диафрагмального нерва.



Рис. 7.162
Ультразвуковая картина воспалительного тубоовариального образования правых придатков хламидийной этиологии.

Симптомы:

- ▶ легкая боль внизу живота, сохраняющаяся на протяжении нескольких дней или недель;
- ▶ контактные кровотечения, дисфункциональные маточные кровотечения (цервицит/эндометрит) на протяжении некоторого времени;
- ▶ выделения с желтоватым оттенком (цервицит);
- ▶ боль при половом контакте;
- ▶ усталость и слабость;
- ▶ боль в правом подреберье и/или в правом плече (перигепатит);
- ▶ периодически возникающая боль в пояснице;
- ▶ боли в суставах.

В связи с неспецифичным характером симптоматики и ее многообразием у некоторых пациентов, несмотря на неоднократные консультации и многочисленные исследования, заболевание сохраняется в течение нескольких недель или месяцев.

Клиническая картина:

- ▶ Умеренное ухудшение общего состояния.
- ▶ Цервицит с гиперемией и выделениями желтого цвета.
- ▶ Боль при смещении матки, болезненность в области придатков.
- ▶ Пальпируемое малоподвижное болезненное объемное образование в об-

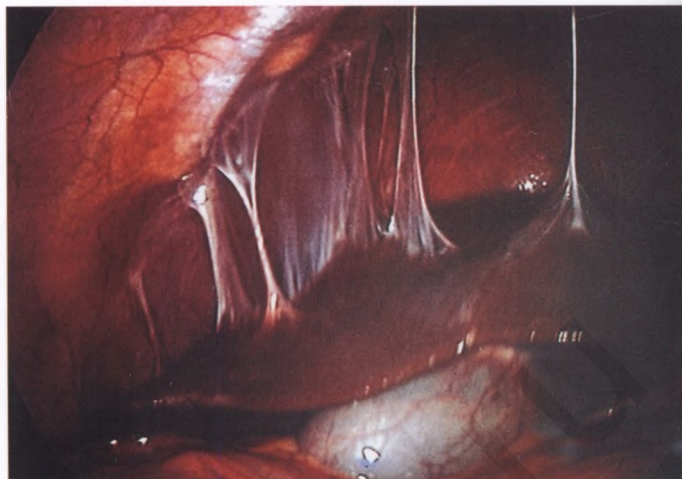
ласти придатков (тубоовариальное образование) присутствует не всегда.

- ▶ При лапаротомии или лапароскопии (предпочтительнее): тубоовариальное образование воспалительного генеза (рис. 7.161).

Диагностика:

- ▶ Медицинский анамнез, клиническая картина, данные клинического обследования.
- ▶ Микроскопическое исследование: лейкоциты во влажном препарате.
- ▶ Мазок из цервикального канала для выявления *Chlamydia* (предпочтительно при помощи ПЦР).
- ▶ Анализ первой порции мочи на присутствие *Chlamydia* (повышается вероятность обнаружения возбудителя).
- ▶ Мазок из цервикального канала для общего бактериологического исследования (исключение гонококковой инфекции и др.).
- ▶ Лабораторные показатели: общий анализ крови, СРБ, СОЭ.
- ▶ Ультразвуковое исследование: жидкость в дугласовом пространстве, тубоовариальное образование (рис. 7.162), пиосальпинкс/гидросальпинкс.
- ▶ Серодиагностика хламидиоза.
- ▶ Лапароскопия выполняется только в неясных случаях, при невозможности идентификации микроорганизма.

Рис. 7.163 Состояние после перигепатита (синдром Фитц-Хью-Кертиса), осложнившего хламидийную инфекцию у пациентки 37 лет.



Лапароскопия. Лапароскопия оправдана лишь в том случае, если диагноз неясен, а возбудитель не может быть обнаружен. Благодаря усовершенствованной методике обнаружения хламидий в цервикальной слизи и первой порции мочи с использованием методики амплификации, в настоящее время редко возникает необходимость в проведении лапароскопии для подтверждения острого и подострого сальпингита. Гиперемия маточных труб может быть настолько отграниченной, что при локализации воспалительного процесса внутри маточной трубы он может не визуализироваться даже при лапароскопии. При сальпингите возбудитель (*C. trachomatis*) чаще всего выявляется в цервикальной слизи. Попытки обнаружения хламидий в фимбриях обычно оказываются менее результативными, чем исследование цервикальной слизи, поэтому исследование фимбрий не используется в повседневной практике, к нему прибегают лишь в особых случаях и в ходе научных исследований.

Невозможность обнаружения возбудителя. При хламидийном сальпингите не всегда удастся обнаружить возбудителей в шейке матки, особенно если хламидийная инфекция шейки матки была перенесена давно либо пациент уже получал антибиотики, такие как

амоксциллин, доксициклин и котримоксазол, которые активны в отношении хламидий.

У таких пациенток помощь в постановке диагноза может оказать серодиагностика. У 10% женщин с подтвержденной хламидийной инфекцией антитела к *C. trachomatis* не обнаруживаются. В подобных случаях, по-видимому, имеется поверхностная инфекция шейки матки. При хламидийной инфекции верхних отделов полового тракта антитела обычно обнаруживаются. Таким образом, отсутствие антител против *C. trachomatis* при подостром сальпингите, по всей вероятности, свидетельствует о нехламидийной этиологии сальпингита.

Осложнения:

- ▶ Бесплодие, частота которого возрастает с количеством перенесенных хламидийных инфекций (согласно Weström, 1987, после первой инфекции частота бесплодия составляет 12%, после второй – 24%, а после третьей инфекции – 54% и выше).
- ▶ Трубная беременность.
- ▶ Перигепатит (синдром Фитц-Хью-Кертиса), при котором образуются спайки между капсулой печени и стенкой грудной клетки (рис. 7.163).
- ▶ Артрит (поражаются крупные суставы).
- ▶ Гидросальпинкс (см. рис. 7.160).

- ▶ Хроническая персистирующая боль внизу живота.

Терапия:

Стандартная терапия: доксициклин (200 мг/сут. в течение 10 или, что лучше, 20 дней).

Другие препараты представлены в таблице 7.10, с. 190.

Последующее наблюдение и лечение. После полного купирования всех признаков воспаления, элиминации возбудителя и нормализации влагалищной флоры могут быть проведены следующие мероприятия: гистеросальпингография, гидротубация под контролем УЗ либо лапароскопия в сочетании с гидротубацией раствором метиленового синего. При своевременной и адекватно проведенной терапии обнаруживаются полностью нормальные трубы. При возникновении начальной степени сужения или непроходимости маточных труб на данном этапе еще возможно восстановление их проходимости.

При высоком титре антител возможен мониторинг течения заболевания. Первый контроль титра может быть проведен не ранее чем через 3 мес., хотя целесообразнее использовать интервал 6 мес.

Тубоовариальное образование воспалительного генеза, тубоовариальный абсцесс

При запоздалой или неадекватной антибиотикотерапии некоторых инфекций сальпингит или тубоовариальное образование воспалительного генеза может дать начало абсцедирующей инфекции. Причиной запоздалого начала терапии может быть позднее обращение пациентки, которое, в свою очередь, может быть связано с незначительной выраженностью болевого синдрома. Помимо генитальных инфекций, причиной абсцедирования в малом тазу могут быть инфекции кишечника (например, воспаление дивертикула или аппендикса) или даже

гематогенная диссеминация *Staphylococcus aureus* при инфицировании места инъекции (вены).

Патогенез. Причиной позднего начала обследования и постановки диагноза у амбулаторных пациенток, вероятно, является тот факт, что тяжелый воспалительный процесс сопровождается лишь умеренно выраженным болевым синдромом. Это является характерной особенностью хламидийных инфекций. С целью отграничения инфекционного процесса воспаленный участок прикрывается большим сальником и другими подвижными органами, такими как кишечник и яичники.

В присутствии некоторых бактерий могут происходить дальнейшие изменения, связанные с повышенной лейкоцитарной инфильтрацией и формированием абсцесса.

Возбудители:

- ▶ Возбудители, передающиеся половым путем, такие как гонококки и *Chlamydia trachomatis*.
- ▶ *Staphylococcus aureus* (послеоперационная инфекция).
- ▶ Стрептококки группы А (крайне редко возникает спонтанно, чаще после оперативного вмешательства или после родов).
- ▶ *Enterobacteriaceae* или другие кишечные бактерии (послеоперационная или послеродовая инфекция, генитальные инфекции кишечного происхождения).
- ▶ Анаэробы (см. кишечные бактерии).
- ▶ Актиномицеты (редко).
- ▶ Бацилла туберкулеза (редко).

Диагностика:

- ▶ **Клиническая картина:** боль внизу живота, температура обычно повышается незначительно либо вообще не повышается.
- ▶ **Лабораторные показатели.** У большинства пациенток при возникновении абсцесса отмечается четкое повышение количества лейкоцитов в крови, слегка повышенный уровень СРБ и заметное повышение СОЭ.

- ▶ Попытки обнаружения возбудителя часто дают неудовлетворительный результат. Можно попытаться изолировать возбудителя в материале, полученном из цервикального канала или тубоовариального образования (если проводится лапароскопия или лапаротомия). Весь гной собирают шприцем и как можно большее его количество отправляют на бактериологическое исследование, что позволяет получить более информативные препараты при окраске по Граму и увеличивает вероятность обнаружения возбудителя.
- ▶ *Гистологическое исследование:* при подозрении на инфекцию, вызванную актиномицетами.
- ▶ *Ультразвуковое исследование.*

Терапия. Терапия зависит от клинического состояния пациента и от вида обнаруженного или предполагаемого возбудителя. У амбулаторных пациентов всегда следует рассматривать возможность хламидийного происхождения инфекции. При послеоперационных или послеродовых инфекциях более вероятными возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, стрептококки группы А и кишечные бактерии.

Тубоовариальное образование:

- ▶ Антибиотики: ампициллин или амоксициллин + ингибиторы β-лактамазы, доксициклин + метронидазол, моксифлоксацин или левофлоксацин. При критическом состоянии пациентки применяют высокие дозы цефалоспоринов II или III поколения + метронидазол, либо один из карбапенемов.
- ▶ Лапароскопия: проводится только после попытки антибиотикотерапии. Адекватное и своевременно назначенное лечение антибиотиками способно вызвать полную регрессию тубоовариального образования.

Тубоовариальный абсцесс:

- ▶ Антибиотики: предпочтительно цефалоспорины II поколения + метро-

нидазол, или один из фторхинолонов + метронидазол.

- ▶ Хирургическая санация (лапароскопическим или лапаротомным доступом). Это единственно верный подход, который позволяет добиться излечения в запущенных хронических случаях.

Раневая послеоперационная инфекция

Распространенность и профилактика.

Частота раневой инфекции зависит от разнообразных факторов риска и характера оперативного вмешательства. Вероятность раневой инфекции может быть значительно снижена при дренировании области раны (что особенно важно при операциях в области влагалища, которое часто заселено анаэробами) и проведении предоперационной профилактики антибиотиками.

Факторы риска возникновения инфекции:

- ▶ характер возбудителя, например, стрептококки группы А, золотистый стафилококк (рис. 7.164);
- ▶ большое количество факультативных возбудителей (например, при бактериальном вагинозе), кишечных бактерий;
- ▶ травматическое повреждение ткани, некроз;
- ▶ гематома;
- ▶ гипоксия ткани;
- ▶ большая продолжительность операции;
- ▶ сахарный диабет;
- ▶ угнетение иммунитета;
- ▶ анемия.

Послеоперационные инфекции возникают реже при проведении предоперационной профилактики антибиотиками. На степень риска также влияют тип оперативного вмешательства, бактериальная колонизация оперируемой области, тип бактерий, общее состояние пациентки и многое другое (см. также с. 330).



Рис. 7.164 Раневая инфекция, вызванная *Staphylococcus aureus*, после удаления паховых лимфоузлов в связи с карциномой вульвы.

Инфекции культи влагалища после влагалищной гистерэктомии

Инфекции влагалищной культи значительно чаще возникают после влагалищной, чем после абдоминальной гистерэктомии, что связано с относительно большим размером раны (в результате сопутствующей вагинопластики) и с частой колонизацией влагалища условно-патогенными микроорганизмами, особенно анаэробными бактериями. В большинстве случаев инфекция остается отграниченной и поэтому протекает легче, чем после лапаротомии. Как и в остальных случаях, решающим прогностическим фактором является тип возбудителя.

Риск возникновения инфекции может быть сведен к минимуму при предоперационной санации влагалища посредством профилактического назначения антибиотиков (однократно).

Единственными симптомами инфекции культи влагалища могут быть выделения с неприятным запахом, легкий субфебрилитет и некоторое удлинение восстановительного периода. Количество лейкоцитов в крови обычно не повышается до значительного уровня.

Достаточным по объему лечебным вмешательством обычно бывает хорошее дренирование раны и спринцева-

ние влагалища. В зависимости от возбудителя и состояния пациентки системная терапия антибиотиками позволяет сократить продолжительность инфекционного процесса. Помимо состояния пациентки, тяжесть воспалительного процесса может быть оценена по лабораторным маркерам воспаления (содержание лейкоцитов в крови, СРБ).

Инфекции после гистерэктомии

Патогенез и распространенность. Инфекции органов малого таза часто возникают после влагалищной и абдоминальной гистерэктомии. В данном случае причиной возникновения инфекции также является интраоперационный контакт с влагалищем, колонизированным бактериями. Слепое ушивание культи влагалища при абдоминальной гистерэктомии повышает риск инфекции, которая будет сопровождаться высокой лихорадкой. Хотя после влагалищной гистерэктомии раневая инфекция возникает несколько чаще, чем после абдоминальной гистерэктомии, она обычно отграничена и проявляется менее выраженной симптоматикой. Однако в течение длительного времени проведение профилактики антибиотиками рекомендовалось только перед влагалищной гистерэктомией.

Клиническая картина. Лихорадка обычно возникает через 2 дня после операции или более. Пациентки жалуются на усиливающуюся боль внизу живота.

Диагностика и терапия:

- ▶ Увеличение размеров влагалищной культуры.
- ▶ Мазки для бактериологического исследования.
- ▶ Культуральное исследование крови.
- ▶ Лабораторные показатели: лейкоцитоз и повышение уровня СРБ имеются почти всегда либо возникают повторно; изменение количества тромбоцитов.
- ▶ Раннее начало терапии антибиотиками.

Сохранение лихорадки, несмотря на антибиотикотерапию, указывает на возможный абсцесс или тромбоз вен малого таза.

Перитонит

Клиническая картина перитонита может варьировать от локального раздражения брюшины при инфекциях, вызываемых умеренно патогенными микроорганизмами (например, хламидиями), и небольших перфорациях дивертикула, до тяжелого разлитого перитонита, захватывающего всю брюшную полость и сопровождающегося сепсисом или повреждением кишечника. Соответствующим образом различается симптоматика и выявляемые возбудители.

Наиболее тяжелые формы перитонита вызываются стрептококками группы А.

Присутствие *Escherichia coli* и других кишечных бактерий указывает на то, что причиной перитонита стала перфорация или повреждение кишечника, так как именно в подобных случаях в брюшную полость попадает количество бактерий, необходимое для преодоления защитных сил организма.

Послеоперационный перитонит, вызванный влагалищной микрофлорой, стал редкостью, что связано с тем,

что в настоящее время при обнаружении анаэробов во влагалище (бактериальный вагиноз) назначаются эффективные антибиотики.

Возбудители. При отграниченном воспалении в малом тазу наиболее вероятными возбудителями являются микроорганизмы, вызывающие сальпингит (восходящая инфекция):

- ▶ хламидии и, реже, гонококки;
- ▶ актиномицеты (очень редко).

При послеоперационном или послеродовом перитоните возбудителями могут быть:

- ▶ *Staphylococcus aureus*;
- ▶ стрептококки групп А, D, F, G;
- ▶ *Escherichia coli*;
- ▶ анаэробы;
- ▶ грибы, например *Candida albicans* (редко).

Обычно обнаруживают несколько микроорганизмов, среди которых не всегда легко выделить патогенные и колонизирующие или синергические микроорганизмы.

Патогенез. Наиболее тяжелые формы перитонита обычно вызываются кишечными микробами после перфорации органов брюшной полости (например, при перфорации аппендикса, дивертикулите, перфорации язвы, гангренозном холецистите) или операции (лапаротомия по гинекологическим показаниям, кесарево сечение).

Перитонит редко развивается при гематогенном распространении инфекции. Однако в случае восходящих инфекций он может являться результатом диссеминации возбудителей из области гениталий.

В большинстве случаев гинекологического перитонита последний отграничен полостью малого таза (пельвиоперитонит). У этих пациенток сверху к очагу инфекции подпадают большой сальник и кишечник.

Под действием бактериальных токсинов развивается парез кишечника (частичная или полная динамическая кишечная непроходимость).

Клиническая картина. Боль в животе, тошнота, рвота, запор, метеоризм, лихорадка, артериальная гипотензия, тахикардия, олигурия. Пациентка имеет вид тяжелобольной, у нее отмечаются защитное напряжение мускулатуры передней брюшной стенки, отсутствие перистальтики и диарея.

При пельвиоперитоните симптомы имеют менее выраженный характер.

Диагностика:

- ▶ Клиническое обследование с использованием аускультации и пальпации.
- ▶ *Лабораторные показатели.* Повторное проведение анализов имеет большое значение, так как в ходе инфекции показатели изменяются.
- ▶ Лейкоцитоз (>20 000/мкл) является благоприятным признаком.
- ▶ Лейкопения (<4000/мкл) является неблагоприятным признаком.
- ▶ СРБ всегда повышается значительно (более чем в 20 раз).
- ▶ Определение содержания электролитов: уровень калия часто снижен.
- ▶ Взятие материала для бактериологического исследования из оперируемого участка также является необходимым исследованием. Исследование кала с целью обнаружения возбудителя или токсинов проводится лишь как дополнительное исследование в случае диареи.
- ▶ *Рентгенографическое исследование.* Проводится обзорная рентгенограмма брюшной полости в вертикальном положении, при этом в тонком и/или толстом кишечнике обнаруживаются газожидкостные уровни.

Терапия. Хирургическое лечение с промыванием брюшной полости и ее последующим дренированием. В случае пельвиоперитонита (локализованный процесс с образованием абсцесса в дугласовом пространстве) достаточным может быть дренирование дугласова пространства (дренажом большого диаметра).

Терапия антибиотиками: цефалоспорины (например, цефотиам, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) +

5-нитроимидазолы (метронидазол); фторхинолоны или, при критическом состоянии пациента, карбапенемы (имипенем, меропенем).

Необходим тщательный клинический и лабораторный контроль за состоянием пациента.

Тромбофлебит в малом тазу

Это состояние может возникать как после оперативного вмешательства, так и после неосложненных самостоятельных родов. Тромбофлебит в малом тазу, вероятно, является нередким заболеванием, однако выявляется он в основном при лапаротомии или после возникновения отека нижней конечности. Лечение обычно консервативное, назначается антибиотикотерапия (см. Тромбофлебит яичниковых вен, с. 307).

Сепсис

Сепсис, и в еще большей степени септический шок, являются наиболее тяжелыми инфекциями; даже в настоящее время они характеризуются высокой летальностью, а в случае выживания пациента могут стать причиной необратимых последствий. Поэтому предотвращение этой патологии или, по меньшей мере, раннее выявление должны являться первоочередными задачами при ведении пациентов. Сепсис и септический шок чаще всего возникают после оперативного вмешательства и родов. Причинами также могут явиться: онкологические заболевания; химиотерапия, сопровождающаяся лейкопенией; инфицирование устройств для внутривенной инфузии и портов для введения катетера; инфицирование высокопатогенными микроорганизмами, например стрептококками группы А. Основным симптомом является тяжелое состояние пациента. Лихорадка может отсутствовать. СРБ является наиболее надежным маркером воспаления, позволяющим заподозрить это опасное состояние.

Определение сепсиса и его клиническое течение

Сепсис представляет собой чрезмерную реакцию на воспаление или травму, протекающую в форме системного воспаления, с коагуляцией микрососудистого русла и нарушением фибринолиза. Сепсис — это наиболее тяжелая форма, которую может принять бактериальная инфекция. При сепсисе происходит бактериальная инвазия организма, от скорости предотвращения которой зависит вероятность выживания пациента. В мире ежедневно около 1400 пациентов умирают от сепсиса; 30% погибают в течение 2 мес. после его возникновения и 50% в течение 6 мес. Сепсис является причиной 80% смертей, возникающих после тяжелых травм.

Сепсис может вызываться многими бактериями. У пациентов с нормальным состоянием иммунитета, включая большинство пациенток с гинекологической патологией и беременных женщин, опасными могут становиться лишь высокопатогенные микроорганизмы, такие как стрептококки группы А. К примеру, при использовании соответствующих микробиологических методик стрептококки группы А обнаруживаются в качестве возбудителя почти в 90% случаев послеродового сепсиса. Опасность стрептококков группы А объясняется их суперантигенными свойствами и большим количеством штаммов, обладающих различной патогенностью. Однако даже менее патогенные штаммы при некоторых обстоятельствах могут повышать свою патогенность, приобретая суперантигенные свойства. Таким образом, все случаи выявления стрептококков группы А в области гениталий должны восприниматься серьезно и требуют адекватного лечения.

Такие симптомы, как лихорадка и учащение пульса, неспецифичны, так как характерны для многих других инфекций. Более типичными являются дыхательные расстройства, боль, гипотермия, лейкопения и тяжелое общее состояние пациента без видимой на то причины.

В отделениях интенсивной терапии причинами возникновения сепсиса могут быть инфекция легких, брюшной полости, почек, раневая инфекция или инфицирование места постановки катетера.

Фаза 1. Инфекция и воспаление в области раны (послеоперационная рана, плацентарная площадка). Происходит высвобождение иммуномодуляторов, в том числе провоспалительных и тромбогенных факторов и многочисленных цитокинов. Эти цитокины вызывают воспалительный ответ вдоль стенок кровеносных сосудов, что приводит к увеличению уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), который подавляет фибринолиз.

Фаза 2. Тромбообразование является одним из самых сложных этапов в каскаде событий, происходящих в человеческом организме. Воспаление приводит к высвобождению тканевого тромбопластина (так называемого тканевого фактора свертывания), который в свою очередь участвует в образовании тромбина. Тромбин участвует в свертывании крови посредством образования фибрина; при сепсисе этот процесс нарушается вследствие активации PAI-1.

Фаза 3. Угнетение фибринолиза. Тромбы образуются в жизненно важных органах, вызывая их некроз:

- ▶ быстрое потребление протеина С;
- ▶ дефицит активированного протеина С;
- ▶ патологическая коагуляция;
- ▶ образование тромбов в мелких сосудах;
- ▶ некроз;
- ▶ полиорганная недостаточность, септический шок;
- ▶ смерть пациента.

Для лечения в 3-й фазе сепсиса используется рекомбинантный человеческий активированный протеин С (rhAPC, Xigris, компания Lilly). Попытки предотвращения иммунного ответа на бактериальные эндотоксины и усиления иммунной системы организма

до настоящего времени были безуспешными. Также пока остаются неэффективными противовоспалительные препараты и антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО).

Патогенез. Наиболее частыми воротами для вхождения бактерий в кровеносное русло являются:

- ▶ раневая инфекция;
- ▶ тромбофлебит (в месте инфузии);
- ▶ инфекция мочевых путей;
- ▶ легкие;
- ▶ постоянный катетер;
- ▶ порт для введения катетера.

Уже в раннюю фазу сепсиса происходит нарушение микроциркуляции — агрегация лейкоцитов и повреждение эндотелия приводят к окклюзии капилляров. Формирующаяся в результате этого гипоциркуляция способствует размножению патогенных бактерий и прогрессированию сепсиса. Терминальная стадия сепсиса характеризуется неконтролируемой полиорганной недостаточностью. Эндотоксины имеют решающее значение для многих реакций. Они стимулируют систему комплемента посредством активации макрофагов и высвобождения различных медиаторов. Эти медиаторы включают интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли, которые играют важную роль в септическом процессе.

Возбудители:

- ▶ Стрептококки группы А.
- ▶ *Staphylococcus aureus*.
- ▶ *Escherichia coli*.
- ▶ *Klebsiella pneumoniae*.
- ▶ Пневмококки.
- ▶ *Enterococcus* (может присутствовать только как контаминирующий микроб).
- ▶ *Pseudomonas* (в основном у пациентов с множественной патологией и нарушением иммунитета).
- ▶ *Candida albicans* (в основном у пациентов с нарушением иммунитета или после приема антибиотиков, например карбапенемов).
- ▶ *Staphylococcus epidermidis* (редко вызывает сепсис, обычно присутствует

только как контаминирующий микроб, поэтому заслуживает внимания лишь при обнаружении его в нескольких образцах крови).

Клиническая картина. Одним из основных симптомов является ремиттирующая лихорадка. Иногда лихорадка может отсутствовать; в этой ситуации патномоничными будут диффузная боль и тяжелое состояние пациента. Распространяясь, бактерии могут поражать многие органы. Селезенка, в частности, увеличивается в размерах и приобретает мягкую консистенцию (при гистологическом исследовании обнаруживаются признаки септической селезенки); в печени, почках и даже головном мозгу могут возникать абсцессы.

Появление геморрагических или пустулезных элементов на коже может быть вызвано гонококками, золотистым стафилококком, стрептококками группы А и менингококками; исключение составляют *Enterobacteriaceae* (например, *Escherichia coli*). Последние (а именно грамтрицательные палочки) часто приводят к септическому шоку.

Диагностика:

- ▶ **Культуральное исследование крови.** Необходимо повторное культуральное исследование для выявления анаэробных и аэробных бактерий. Присутствие бактерий в крови (бактериемия) само по себе не является доказательством сепсиса, так как микробы часто попадают в кровоток, например, при чистке зубов.
- ▶ **Клиническая картина.** Характерными симптомами являются: тяжелое общее состояние, лихорадка с потрясающими ознобами (может отсутствовать), беспокойство, одышка, спутанность и нарушение сознания, эпизодически падение артериального давления.
- ▶ **Лабораторные показатели.** Лейкоцитоз со сдвигом влево и, в зависимости от стадии заболевания, лейкопения или даже нормальное количество лейкоцитов. Уровень СРБ повы-

шается в 20–100 раз. Могут также отмечаться снижение количества тромбоцитов и уровня неорганических фосфатов, повышение уровня почечных и печеночных маркеров.

Терапия. Как и при перитоните, который часто вызывается аналогичным спектром возбудителей, решающим фактором терапии является раннее начало терапии эффективными антибиотиками.

Дальнейшие мероприятия включают:

- ▶ ингаляцию кислорода;
- ▶ инфузионную терапию с целью поддержания ОЦК;
- ▶ хирургическую санацию очага инфекции;
- ▶ раннее начало искусственной вентиляции легких;
- ▶ дигитализацию при возникновении сердечной недостаточности;
- ▶ назначение вазоактивных препаратов (допамина, добутамина);
- ▶ влажные компрессы на область голени.

Согласно имеющимся на настоящее время данным, назначение кортикостероидов не улучшает результатов терапии. Гепаринотерапия является еще одним противоречивым методом. Эффективность поливалентных иммуноглобулинов также пока не была однозначно подтверждена, хотя высокие дозы иммуноглобулинов облегчают течение заболевания у отдельных пациентов. До сих пор еще нет достаточно опыта применения специализированных (и очень дорогостоящих) препаратов IgM антител против некоторых штаммов *Escherichia coli*.

В качестве начальной терапии могут быть использованы β-лактамы антибиотиков (пенициллины, возможно, в сочетании с ингибитором β-лактамазы, или цефалоспорины + аминогликозиды, возможно, в сочетании с 5-нитроимидазолами). На поздних стадиях сепсиса показаны имипенемы и карбапенемы.

Наиболее подходящими являются цефалоспорины третьего поколения, которые высокоэффективны против

грамотрицательных бактерий и обладают высокой устойчивостью против β-лактамазы. В случае стафилококковой инфекции более эффективны цефалоспорины второго поколения.

Преимуществом пенициллинов является то, что спектр их активности включает энтерококков; недостатком является отсутствие резистентности к β-лактамазе. Поэтому в тяжелых случаях они должны комбинироваться с ингибитором β-лактамазы.

В связи с тем, что 5-нитроимидазолы очень эффективны против анаэробных бактерий, один из препаратов этой группы рекомендуют добавлять к терапии при лечении гинекологических инфекций.

Наиболее эффективными препаратами являются следующие карбапенемы: имипенем-циластатин и меропенем; они высокоэффективны против анаэробов и аэробов и обладают самым широким спектром антибактериальной активности.

Осложнения. В случае бактериемии, развивающейся в результате сепсиса или при тромбозе, осложнившим инфицирование места внутривенного доступа, бактерии распространяются по всему организму. Так, *Staphylococcus aureus* характеризуется склонностью к колонизации органов или их участков с низким сосудистым сопротивлением. Наиболее опасным считается образование абсцесса в головном мозгу. Поэтому в каждом случае бактериемии *Staphylococcus aureus* продолжительность антибиотикотерапии должна составлять не менее 10 дней. Также могут поражаться и другие области, в частности суставы, ретроперитонеальное пространство, симфиз. Одним из наиболее характерных симптомов является боль, которая тем сильнее, чем большее давление создается внутри абсцесса, если последний не имеет возможности расшириться или вскрыться.

Внимание. Боль, не купирующаяся анальгетиками, всегда должна вызывать подозрение в отношении воспалительного процесса.

Септический шок

Септический шок является наиболее тяжелой формой инфекции; он развивается при запоздалом назначении антибиотиков либо при использовании неэффективных препаратов. Даже в настоящее время септический шок сопровождается высокой летальностью (30%).

Возбудители. Стрептококки группы А, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* и др.), реже анаэробные микроорганизмы, такие как *Bacteroides fragilis*.

Патогенез. Септический шок представляет собой интоксикацию, вызванную бактериальными токсинами и возникающую вследствие чрезмерного размножения бактерий при инфекции — чаще всего при сепсисе, терапия которого была начата слишком поздно, либо при молниеносном течении сепсиса. Септический шок вызывают определенные бактерии, которые продуцируют суперантигены, а именно стрептококки группы А и некоторые штаммы *Staphylococcus aureus*, реже другие бактерии, такие как *Escherichia coli*. Индуцированное бактериальными токсинами массивное высвобождение цитокинов приводит к падению сосудистого тонуса, повреждению эндотелия и, как следствие, тяжелойшему повреждению внутренних органов.

Клиническая картина. На септический шок указывают следующие лабораторные и клинические показатели:

- ▶ снижение артериального давления, в том числе систолического АД ниже 80 мм рт.ст.;
- ▶ тахикардия (более 120 уд./мин);
- ▶ затрудненное или судорожное дыхание;
- ▶ увеличение уровня СРБ в 30–100 раз;
- ▶ снижение количества тромбоцитов в крови менее 100 000/мкл;
- ▶ снижение количества лейкоцитов в крови менее 4000/мкл или даже менее 500/мкг;

- ▶ увеличение уровня почечных маркеров;
- ▶ анурия.

Терапия и прогноз. Восполнение ОЦК, антибиотикотерапия, возмещение факторов свертывания крови, интенсивное наблюдение за пациентом (контроль центрального венозного давления, установка постоянного мочевого катетера) являются основными факторами, определяющими прогноз при септическом шоке. Общее состояние пациента и тип возбудителя также имеют значение.

В случае, если септический шок вызван стрептококками группы А или даже представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* и др.), вероятность выживания пациента мала, тогда как при шоке, возникающем на фоне анаэробной инфекции или инфекции, вызванной золотистым стафилококком, при хорошем общем состоянии пациента, шансы на выживание довольно велики.

Синдром токсического шока (СТШ)

Это острое заболевание, сопровождающееся фебрильной лихорадкой и вызываемое токсинпродуцирующими бактериями, обычно определенными штаммами *Staphylococcus aureus*. Основным симптомом является интоксикация. Помимо высокой температуры, характерными признаками являются экзантемы, артериальная гипотензия и слущивание кожи через 1–2 нед. Теоретически, причиной заболевания может стать инфекция любой локализации, даже бактерии, колонизирующие влагалище. Наиболее яркая картина наблюдалась у менструирующих женщин, пользующихся тампонами, обладающими высокой гигроскопичностью (впоследствии они были удалены из продажи).

Распространенность. Это редкое заболевание, которое довольно часто остается недиагностированным. Возбудитель сам по себе является довольно распространенным, часто обнару-

живается у здоровых людей. До 90% взрослых имеют антитела к антигену токсина 1 синдрома токсического шока (TSST-1).

Возбудитель. *Staphylococcus aureus*, а именно отдельные его штаммы (обычно принадлежащие фагогруппе 1), продуцирующие энтеротоксин F (TSST-1).

Патогенез. Источником может явиться любая локальная инфекция, вызванная определенными штаммами *Staphylococcus aureus*, например инфекция шейки матки и влагища, инфекция послеоперационной раны при разрезе по Пфанненштилю (надлонном разрезе) или даже мелких разрезах, выполняемых при лапароскопии. В неблагоприятных случаях происходит усиленное размножения возбудителя с одновременным высвобождением токсинов. Наибольшее значение имеют пирогенные токсины (TSST-1, энтеротоксины А, В, С, D и G), вырабатываемые этими штаммами. Эти токсины играют роль суперантигенов и индуцируют массивный выброс цитокинов, что и приводит к возникновению лихорадки, артериальной гипотензии и повреждению эндотелия. Они также стимулируют различные типы лимфоцитов. Кроме этого, вырабатываются и другие токсины, такие как гемолизины и эпидермолитические токсины (эксфолиативные токсины).

Реже синдром токсического шока может возникать у мужчин и детей, у которых инфекция *Staphylococcus aureus* может локализоваться, например, в глотке. До настоящего времени не было сообщений о возникновении синдрома токсического шока во время беременности.

Вероятность развития заболевания зависит также от того, присутствуют ли в крови у пациента антитела к TSST-1. До 90% взрослых имеют данные антитела, при этом они никогда не болели.

Клиническая картина. Синдром токсического шока представляет собой ост-

рое лихорадочное состояние, сопровождающееся экзантемой и полиорганной дисфункцией:

- ▶ лихорадка: 39°C или выше;
- ▶ артериальная гипотензия с симптомами шока (действие токсинов, обладающих суперантигенным действием);
- ▶ эритема или диффузная макулопапулезная экзантема, которая в дальнейшем может привести к эксфолиации кожи (эксфолиативные токсины);
- ▶ гиперемия ротоглотки, влагища или конъюнктивы.

Также могут возникать следующие расстройства:

- ▶ рвота и диарея;
- ▶ спутанность сознания или сонливость;
- ▶ нарушение функции почек (почечная недостаточность);
- ▶ респираторный дистресс-синдром;
- ▶ дисфункция печени;
- ▶ миалгия, сопровождающаяся повышением уровня креатинкиназы;
- ▶ тромбоцитопения;
- ▶ гипокальциемия;
- ▶ гипофосфатемия.

Диагностика:

- ▶ клиническая картина (при исключении остальных инфекционных заболеваний);
- ▶ обнаружение штамма *Staphylococcus aureus*, продуцирующего энтеротоксин TSST-1 (обнаружение возможно лишь в том случае, если мазок взят до начала антибиотикотерапии);
- ▶ повышение уровня антител против TSST-1 (обнаруживается с задержкой, так как выработка антител занимает 2 нед.).

Дифференциальный диагноз:

- ▶ сепсис;
- ▶ острый ревматизм;
- ▶ лептоспироз;
- ▶ скарлатина;
- ▶ пятнистая лихорадка Скалистых Гор;
- ▶ гастроэнтерит;
- ▶ гемолитический синдром;

- ▶ уремический синдром;
- ▶ системная красная волчанка;
- ▶ болезнь Kawasaki в детском возрасте.

Терапия:

- ▶ β-лактамаза-резистентные антибиотики, эффективные в отношении стафилококков, такие как цефалоспорины второго поколения (например, цефотиам, цефуроксим);
- ▶ противошоковая терапия;
- ▶ внутривенная антитоксическая терапия высокими дозами иммуноглобулина;
- ▶ возможно назначение кортизола.

Течение заболевания и его осложнения. При своевременном начале терапии прогноз достаточно благоприятный. В целом, прогноз зависит от характера основной патологии и времени назначения антибиотиков. Летальность составляет от 2 до 4%. Среди осложнений могут быть отек легких, кардиомиопатия, почечная недостаточность и энцефалопатия. Возможны рецидивы заболевания. В любом случае *Staphylococcus aureus* не является представителем нормальной влагалишной микрофлоры, поэтому при обнаружении его во влагалище, следует по возможности провести санацию последнего.

Газовая гангрена

Это редкое инфекционное заболевание, развивающееся после оперативного вмешательства или травматического повреждения. В отличие от пищевого отравления, обусловленного клостридиальной инфекцией (ботулизм), инфекции мягких тканей могут развиваться лишь при обсеменении раны значительным количеством этих возбудителей (негигиеничных условиях труда, при несчастных случаях), наличии благоприятных условий для развития анаэробов и отсутствии антибиотикотерапии.

Возбудители. *Clostridium perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*, кото-

рые являются спорообразующими анаэробными бактериями. Они довольно широко распространены, особенно в кишечнике животных.

Пути передачи. Обычно эти возбудители выделяются из кишечника больного либо из перипростальной/влагалишной области. В редких случаях возбудители попадают в организм из внешних источников, контактным путем (несчастные случаи, травма).

В мазке, взятом с поверхности вульвы (например, после родов), *Clostridium perfringens* определяются в 0,1–1% случаев. У таких пациентов требуется оценка клинической симптоматики.

Инкубационный период. 1–4 дня.

Патогенез и клиническая картина. Внезапное возникновение сильной боли в области хирургической раны. Выраженный локальный отек с появлением водянистого раневого экссудата, имеющего коричневый цвет и сладковатый запах. Крепитация появляется на более поздних стадиях заболевания.

Заболевание вызывается токсинами, протеиназами, коллагеназами и лецитиназами, приводящими к влажному некрозу и газообразованию. Эти токсины также являются причиной общей интоксикации и крайне тяжелого общего состояния пациента. Температура тела повышается до умеренных цифр (около 38°C). Однако частота сердечных сокращений увеличивается значительно (>120 уд./мин).

Диагностика:

- ▶ *Микроскопия.* В мазке раневого содержимого обнаруживаются крупные грамположительные палочки (рис. 1.2, с. 21); они могут быть легко приняты за лактобациллы.
- ▶ *Культуральное исследование.* Выявляются клостридии.
- ▶ *Рентгенологическое исследование.* Перистая исчерченная рентгеноструктура мышцы.
- ▶ *Клиническая картина.* Крепитация при пальпации пораженной области (однако после операции крепитация

может обнаруживаться и в отсутствие гангрены).

- ▶ **Лабораторные показатели.** Обычно отмечается лейкоцитоз, часто тромбоцитопения.

Терапия:

Наиболее важной мерой является хирургическая обработка инфицированной области и ее вскрытие для облегчения отхождения обильного экссудата. С целью подавления дальнейшего размножения анаэробных бактерий пораженная ткань дополнительно вентилируется. В наиболее тяжелых случаях возможно проведение гипербарической оксигенации, что, тем не менее, возможно лишь в специализированных хирургических клиниках (в частности, в военных госпиталях):

- ▶ антибиотикотерапия пенициллином G (20 млн МЕ в сутки);
- ▶ возможно назначение цефалоспоринов, метронидазола, тинидазола;
- ▶ эффективная антитоксическая терапия пока недоступна.

Инфекции мочевых путей (ИМП)

Инфекции мочевых путей являются одними из наиболее частых инфекций у женщин. В большинстве случаев это легкий неосложненный цистит и бессимптомная бактериурия. Эти инфекции чаще всего возникают после оперативных вмешательств, особенно при использовании мочевого катетера, либо при установке постоянного катетера на длительный срок.

Инфекции мочевых путей являются самой частой нозокомальной (внутрибольничной) инфекцией.

Обширность поражения при инфекциях мочевых путей зависит от имеющихся у возбудителя факторов патогенности и от состояния иммунной системы пациентки. К факторам патогенности относят особые механизмы адгезии и пенетрации (например, фимбрии, распознающие антиген Р), выработку токсинов (например, гемолизина), антигуморальную активность (на-

пример, способность *Proteus mirabilis* инактивировать IgA антитела) и способность аккумулировать питательные вещества (например, железо) против градиента концентрации.

Иммунодефицитные состояния, которые могут иметь генетическую основу, увеличивают риск инфекции. К примеру, дисфункция нейтрофильных гранулоцитов может привести к повышению частоты рубцового поражения почки после пиелонефрита. Подобная дисфункция может быть обусловлена снижением экспрессии рецепторов интерлейкина-8, что нарушает миграцию нейтрофильных гранулоцитов в очаг инфекции.

Осложненные инфекции мочевых путей, при отсутствии адекватной терапии и наличии осложняющих факторов, могут приводить к развитию уросепсиса.

Распространенность и этиология. Помимо генетических факторов, решающую роль могут играть индивидуальные гигиенические навыки и манипуляции в данной области. Во время беременности частота инфекций мочевых путей повышается, что можно объяснить некоторым угнетением иммунитета, гормональными изменениями и механическим фактором. Частота инфекций мочевых путей возрастает с возрастом и паритетом, достигая 10% среди всех беременных женщин.

Факторами, дополнительно повышающими частоту инфекций мочевых путей, являются недержание мочи и изменения анатомии уретральной области.

Половой акт также способствует возникновению цистита, особенно при коротком влагалище (например, после гистерэктомии) или дефиците половых гормонов, который приводит к снижению тонуса тканей.

Такие методы контрацепции, как диафрагма и спермицидные средства (ноноксинол-9), повышают риск возникновения инфекций мочевых путей. Ноноксинол-9 способствует росту *Escherichia coli* во влагалище, токсичен для эпителиальных клеток, а также облегчает адгезию к ним таких микроор-

ганизмов, как *Escherichia coli*, энтерококки и стрептококки группы В. Ноксинал-9 вызывает гибель некоторых штаммов лактобацилл, особенно тех, которые продуцируют перекись водорода, грамотрицательные бактерии при этом не поражаются.

Бактериурия

В каждой спонтанно выпущенной порции мочи содержится небольшое количество бактерий, попадающих из наружных отделов уретры и из вульвы. Поэтому иногда, при микроскопическом исследовании мочи, в ней могут быть обнаружены крупные лактобациллы. Для оценки повышенного содержания бактерий в моче независимо от способа ее получения были введены следующие пороговые значения:

Значительная бактериурия:

- ▶ средняя порция мочи: 10^5 бактерий/мл;
- ▶ моча, собранная катетером: 10^4 бактерий/мл.

Для определения числа бактерий в моче были разработаны погружные культуральные тесты («dip-slide test», например, Uricult, Urotube); тесты содержат культуральную среду для наиболее часто встречающихся бактерий. Колонии бактерий развиваются в течение 24 ч, тесты могут быть оценены на месте либо направляются для оценки и дальнейшей обработки в бактериологическую лабораторию.

Одним из недостатков предварительно подготовленных культуральных сред является то, что на них могут расти не все бактерии. При возникновении подозрения на инфекцию мочевых путей и невозможности обнаружения каких-либо микробов следует получить порцию свежвыпущенной мочи и как можно быстрее направить на бактериологическое исследование.

В связи с тем, что моча является хорошей культуральной средой, при продолжительной транспортировке образца мочи микробы быстро размножаются в нем.

Неосложненные инфекции нижних мочевых путей (цистит)

Клиническая картина. У большинства пациенток цистит сочетается с уретритом. Изолированный уретрит более вероятно вызывается специфической инфекцией, например хламидиями. Пациентки с циститом жалуются на дизурию, учащенное мочеиспускание и боль в надлонной области.

В случае неосложненных инфекций мочевых путей осложнения или неблагоприятные последствия наблюдаются редко. У здоровых людей большое количество имеющихся физиологических защитных систем предотвращает инфицирование мочевыводящих путей. У женщин эти механизмы включают низкий pH во влагалище, постоянное омывание мочеоточника и уретры током мочи, выработку антител и протеинов (например, мукопротеин Тамма-Хорсфала), а также клеточные иммунные реакции (например, прицельная миграция лейкоцитов).

Диагностика:

▶ **Биохимические тесты.** Использование тестовых полосок с реагентом позволяет быстро и довольно достоверно определить, имеются ли в моче патологические изменения. В присутствии *Escherichia coli*, которая выявляется в 57% всех инфекций мочевых путей (см. табл. 7.11), тест указывает в первую очередь на повышение уровня нитритов. В случае лейкоцитуррии тестовые полоски укажут на повышенное содержание белков. Более современные тестовые полоски позволяют обнаружить увеличение количества белка. Обнаружение крови в моче, вне связи с менструальным кровотечением или родами, указывает на цистит.

▶ **Микроскопическое исследование.** Если при исследовании свежвыпущенной порции мочи (не осадка мочи) обнаруживаются бактерии, эритроциты и более 3 лейкоцитов в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 400$, состояние почти наверняка можно расценить как цистит.

Таблица 7.11 Возбудители инфекций мочевых путей (бактериурии) и их резистентность

Возбудитель	Количество изолированных видов	Частота, %	Резистентность против различных антибиотиков, %				
			Ампициллин	Ко-тримоксазол	Тетрациклин	Гентамицин	Норфлоксацин
<i>Escherichia coli</i>	270	57,0	18	10	23	2	0
<i>Enterococcus</i>	53	11,1	2	2	45	100	33
<i>Staphylococcus</i>							
– коагулазонегативные штаммы	41	8,6	68	25	52	10	3
– <i>S. aureus</i>	16	3,4	75	16	6	0	6
<i>Proteus mirabilis</i>	33	7,0	9	16	97	0	0
– <i>P. morgani</i>	3	0,6	67	33	67	0	0
– <i>P. vulgaris</i>	2	0,4	100	0	0	0	0
– другие виды <i>Proteus</i>	2	0,4	50	50	100	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	4,8	100	6	13	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	3,0	100	100	100	0	0
– другие виды <i>Pseudomonas</i>	5	1,1	100	100	20	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	0,6	100	0	0	0	0
<i>Citrobacter diversus</i>	3	0,6	100	0	0	0	0
– <i>C. freundii</i>	2	0,4	100	0	0	0	0
<i>Acinetobacter anitratus</i>	2	0,4	50	0	0	0	0
Стрептококки группы В	2	0,4	0	0	0	0	0
Виды <i>Corynebacterium</i>	1	0,2	0	0	0	0	0
Всего	475		32	13	33	12	4

► **Бактериологическое исследование.** Погружные тесты позволяют определить число бактерий, изолировать бактерии и определить их чувствительность к антибиотикам (антибиотикограмму).

► Присутствие дрожжей в моче обычно связано с ее загрязнением содержимым влагалища. Обнаружение нескольких типов микробов также обычно свидетельствует о контаминации образца мочи.

► В случае хронической инфекции дальнейшие диагностические мероприятия включают ультразвуковое исследование, цистоскопию и внутривенную пиелографию.

► **Лабораторные показатели.** При неосложненных инфекциях мочевых путей лабораторные показатели остаются нормальными.

Возбудители. *Escherichia coli* изолируется у 70–95% пациентов с острым неосложненным циститом, в 5–15% случаев обнаруживается *Staphylococcus saprophyticus*. В отдельных случаях выявляются другие кишечные бактерии

(например, *Proteus mirabilis*, виды *Klebsiella* или энтерококки). Очень близкий по составу спектр возбудителей обнаруживается и при остром неосложненном пиелонефрите.

Терапия. Обычно терапия не вызывает каких-либо затруднений, так как инфекция носит поверхностный характер, а все используемые антибиотики элиминируются почками и накапливаются в моче в высоких концентрациях:

► амоксициллин (3 × 750 мг), при беременности.

► ко-тримоксазол (2 × 1 г).

► фторхинолоны применяются при выявлении проблематичных возбудителей (не используются у беременных и детей).

► пероральные цефалоспорины.

Продолжительность терапии: от 1 до 3 дней.

При неосложненном цистите допустимо однократное введение антибиотика, при условии использования эффективного препарата с продолжительным сроком полувыведения, на-

пример современных фторхинолонов (частота излечения >90%). При использовании антибиотиков с коротким периодом полувыведения (1 ч) частота излечения ниже, поэтому продолжительность лечения увеличивается до 3 дней.

Через 8 дней после завершения терапии рекомендуется контрольное обследование. Если после короткого курса терапии эффективным антибиотиком излечение не наступило, речь идет об осложненной инфекции мочевых путей, которая выявляется у 5–10% таких пациентов.

При рецидиве цистита у женщин зрелого возраста, после исключения метаболических и других фоновых заболеваний, им дополнительно рекомендуется заместительная терапия эстрогенами и упражнения для мышц тазового дна. У пациенток молодого возраста следует уделить больше внимания нормализации микрофлоры влагалища, рекомендациям по вопросам половой жизни и правильной гигиены анальной и вульварной области (например, использование вазелина).

В случае цистита, рецидивирующего после полового акта, что иногда может наблюдаться вследствие укорочения влагалища после гистерэктомии, рецидива можно избежать, однократно приняв соответствующую дозу котримоксазола, амоксицилина или одного из фторхинолонов в первые часы после полового акта. В данном случае решающим фактором также является состав микрофлоры влагалища, в свою очередь зависящий от адекватности половой гигиены.

Возможна вакцинация с целью укрепления локальных защитных систем (Uro-Vaxom), которая у некоторых пациентов позволяет длительное время избегать рецидивов.

Дифференциальный диагноз:

- ▶ хламидийный уретрит (для выявления хламидий при помощи методик ПЦР используются первые 10–30 мл утренней порции мочи);
- ▶ рецидивирующий генитальный герпес в области уретры (см. рис. 7.49, с. 130);

- ▶ вагинит;
- ▶ вульвит;
- ▶ злокачественная опухоль;
- ▶ интерстициальный цистит.

Неосложненные инфекции верхних мочевых путей (острый неосложненный пиелонефрит)

Острый пиелонефрит чаще возникает у женщин, чем у мужчин. Восходящее инфицирование почки особенно облегчается во время беременности, однако может произойти и в послеоперационном периоде.

При остром неосложненном пиелонефрите пациенты предъявляют жалобы на лихорадку, потрясающий озноб и недомогание. Диагноз ставится на основании болей в боковых отделах живота, пиурии и бактериурии. Почти у всех пациентов пиелонефрит имеет одностороннюю локализацию. В связи с тем, что острый пиелонефрит обычно является следствием восходящего инфицирования, одновременно могут определяться симптомы инфекции нижних мочевых путей, например острого цистита. Острый неосложненный пиелонефрит возникает в основном у женщин; наибольшему риску подвержены беременные с бессимптомной бактериурией и пациентки с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Диагностика. Используются те же методы диагностики, что и при цистите. Микроскопическими признаками тяжелой воспалительной реакции в почках являются увеличение количества лейкоцитов в моче и появление цилиндров. (При пиелонефрите проведение микроскопии мочевого осадка оправданно).

Возбудители. См. Неосложненные инфекции нижних мочевых путей.

Терапия. Терапия антибиотиками продолжительностью 14 дней рекомендуется лишь при тяжелых случаях остро-

го неосложненного пиелонефрита. При умеренно тяжелом и легком пиелонефрите 7-дневной терапии будет достаточно. В легких случаях пациенты могут получать пероральную антибиотикотерапию в амбулаторных условиях. При умеренно тяжелом и тяжелом пиелонефрите с выраженной системной симптоматикой (тошнота и рвота) терапию начинают парентеральными препаратами в условиях стационара и продолжают до купирования лихорадки. Подбор антибиотиков следует осуществлять с учетом антибиотикограммы, фармакокинетических свойств препаратов и их переносимости. После облегчения симптоматики следует как можно быстрее перейти с парентеральной антибиотикотерапии на пероральную. При этом для последней могут использоваться препараты другой химической группы.

Внимание! При хроническом пиелонефрите клиническая симптоматика часто минимальна.

В случае рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей, вызванной резистентными возбудителями, всегда следует исключить инфекцию верхних мочевых путей.

Осложненные инфекции мочевых путей

В данной ситуации мы также различаем инфекции нижних (цистит) и верхних (пиелонефрит) мочевых путей. Признаки возможной осложненной инфекции мочевых путей могут быть обнаружены при целенаправленном сборе медицинского анамнеза. Клинические проявления осложненных инфекций мочевых путей нередко выражены лишь умеренно. Помимо этого, возбудителями данных инфекций иногда являются маловирулентные микроорганизмы. У инвалидов и престарелых людей, получающих постоянный уход в специализированных учреждениях, типичные симптомы могут отсутствовать даже при тяжелых инфекциях мочевых путей. В данном случае на тяжелую инфекцию могут

указать такие сопутствующие симптомы, как парез кишечника или дыхательная недостаточность.

Инфекции мочевых путей являются осложненными, если их возникновению и персистенции способствуют анатомические изменения пораженного органа. Такими изменениями могут быть:

- ▶ недержание мочи;
- ▶ непроходимость мочевых путей;
- ▶ мочекаменная болезнь;
- ▶ почечная и сердечная недостаточность;
- ▶ сахарный диабет;
- ▶ беременность.

Повторная антибиотикотерапия рецидивирующих инфекций мочевых путей приводит к изменению спектра возбудителей и селективному отбору некоторых из них, в результате чего мочевые пути колонизируются микроорганизмами, трудными для диагностики и лечения.

Диагностика. Для обнаружения или исключения факторов, осложняющих течение инфекции мочевых путей, применяются урологические диагностические процедуры. Наиболее важны следующие из них:

- ▶ общий анализ мочи;
- ▶ бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности бактерий к антибиотикам.

Во время **беременности** инфекции мочевых путей у матери являются фактором риска, так как они могут сопровождаться амнионитом, гестозом, анемией у матери, возрастанием частоты преждевременных родов (менее 37 нед. беременности) и мертворождения.

При беременности или после родов типичные симптомы инфекций мочевых путей развиваются лишь у 7% женщин с бактериурией.

Возбудители. Спектр возбудителей очень широк. Помимо *Escherichia coli* и других *Enterobacteriaceae* (например, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, виды *Citrobacter*) роль возбудителя могут иг-

рать псевдомонады, энтерококки и коагулазонегативные стафилококки.

Некоторые возбудители (например, *Pseudomonas aeruginosa*, стафилококки и др.) могут образовывать биопленку на инородном материале (например, постоянный катетер, мочевые камни), которая изменяет местный метаболизм и препятствует действию на микробы защитных систем организма.

Терапия. Антибиотикотерапия может привести к излечению лишь в случае эффективного лечения осложняющих факторов. При тяжелой инфекции мочевых путей первым шагом является эмпирическая антибиотикотерапия предположительно наиболее эффективным препаратом. В то же время следует стремиться к постановке междисциплинарного диагноза, с последующей терапией осложняющих факторов. Это может включать восстановление тока мочи в случае ее задержки, полную элиминацию биопленок, если она возможна (например, удаление мочевых камней, некротических тканей, катетеров, стентов), и лечение сопутствующих патологических состояний (например, сахарного диабета). При невозможности проведения перечисленных мероприятий первичный эффект терапии обычно оказывается временным и заболевание в большинстве случаев рецидивирует.

В связи с более глубоким проникновением инфекции в ткани терапия антибиотиками осложненных инфекций мочевых путей должна продолжаться значительно дольше, около 10–14 дней. Определение возбудителя инфекции и его чувствительности к антибиотикам является обязательным. Некоторым пациентам рекомендуется длительная профилактика (продолжительностью до нескольких месяцев) антибиотиками в малых дозах (например, 250 мг ко-тримоксазола).

Бактерии, покрытые антителами

Бактерии, покрытые антителами, обычно обнаруживаются при бактериурии и могут указывать на инфекцию, локализирующуюся как в верхних, так и в нижних мочевых путях.

Бактерии, окруженные антителами, могут появляться лишь при внутритканевой инфекции (инфекция почек, простаты), они обнаруживаются при помощи иммунофлуоресцентной микроскопии. У подобных пациентов требуется более интенсивная терапия антибиотиками.

Хронический интерстициальный цистит

Кроме болевого синдрома для данного заболевания характерно учащение мочеиспускания и неотложный его характер. Заболевание возникает в основном у женщин. Этиологическими факторами предположительно являются инфекции, изменения слизистой оболочки мочевого пузыря, действие экзогенных повреждающих факторов, а также неврологические, гормональные, сосудистые, аллергические и аутоиммунные расстройства. Диагноз выставляется на основании клинической картины, после исключения остальных возможных заболеваний. При цистоскопии обнаруживается кровоточивость слизистой оболочки мочевого пузыря; гистологическое исследование показывает инфильтрацию слизистой оболочки тучными клетками. Терапия варьирует в зависимости от характера клинических проявлений.

Туберкулез

Общие положения

В XIX в. туберкулез был все еще широко распространен в Европе, им было инфицировано до 30% населения. В настоящее время благодаря более высокому уровню жизни, более эффективной химиотерапии и вакцинации в данном регионе туберкулез почти не встречается. С недавних пор, с появлением синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и возросшей миграцией населения, увеличилась не только частота выявления туберкулеза, но изменился спектр его возбудителей. Помимо типичных ми-

Таблица 7.12 Различные микобактерии и вызываемые ими заболевания

Возбудитель	Заболевание
Облигатно-патогенные микобактерии: типичные микобактерии	
<i>M. tuberculosis</i>	Туберкулез
<i>M. bovis</i>	Туберкулез
Факультативно-патогенные микобактерии: «атипичные» микобактерии (>20 видов)	
<i>M. kansasii</i>	В первую очередь легочная инфекция
Комплекс <i>M. avium</i>	Легочная инфекция, лимфаденит, сепсис (при СПИДе)
<i>M. intracellulare</i>	Тяжелые системные инфекции у больных СПИДом
<i>M. marinum</i>	Инфекции кожи и другие заболевания
<i>M. simiae</i>	Легочная инфекция
<i>M. szulgai</i>	Легочная инфекция
<i>M. xenopi</i>	Легочная инфекция
<i>M. scrofulaceum</i>	Лимфаденит у детей, редко легочные инфекции
<i>M. fortuitum</i>	Абсцессы, остеомиелит и другие заболевания
<i>M. ulcerans</i>	Кожная инфекция
<i>M. leprae</i>	Лепра

кобактерий (*Mycobacterium tuberculosis* и редкой в настоящее время *Mycobacterium bovis*), которые до последнего времени были преобладающими возбудителями, у пациентов со СПИДом все чаще выявляются атипичные микобактерии (*Mycobacterium avium/intracellulare*). В отличие от типичных возбудителей туберкулеза эти микроорганизмы являются лишь факультативными возбудителями (табл. 7.12).

В настоящее время туберкулез является болезнью бедных людей и лиц с нарушением иммунитета. Со все большей частотой заболевание появляется в Европе, занесенное выходцами из стран третьего мира.

Кроме возникновения у лиц со СПИДом, туберкулез часто обнаруживается в развивающихся странах, в которых генитальный туберкулез является одной из основных причин бесплодия. Туберкулез иногда обнаруживается случайно, во время хирургического вмешательства, либо его диагноз предположительно ставится при гистологическом исследовании.

Туберкулез половых органов

Возбудитель. *Mycobacterium tuberculosis* (>90%) и *M. bovis*. Эти микобактерии являются факультативными внутриклеточными бактериями.

Распространенность. Туберкулез половых органов (генитальный) является редким заболеванием; данные по его распространенности отсутствуют. В 2001 г. в Германии было зарегистрировано 6740 случаев туберкулеза. Во многих случаях инфекция была «завезена» из стран с более высокой заболеваемостью.

Передача возбудителя и патогенез. В Германии входными воротами для первичной инфекции почти в 95% случаев являются легкие. Из легких возбудитель гематогенным путем попадает в маточные трубы, откуда распространяется в соседние органы, т.е. в яичники (33%), матку (80%) и шейку матки (10%). Изначально возникшие в маточных трубах очаги распространяются очень медленно, вследствие чего, несмотря на значительную деструкцию тканей, жалоб не возникает. Инфекция приводит к трубному бесплодию.

Клиническая картина. В редких случаях возникновения какой-либо симптоматики она неспецифична. Могут возникать боль и дисфункциональные кровотечения. Клиническая картина острого сальпингита развивается крайне редко. Характерно появление узелков или тубоовариальных образований, однако они обнаруживаются чаще всего случайно (рис. 7.165).

Диагностика. Вследствие крайне низкой скорости репродукции возбудителя время удвоения его количества составляет 24 ч (вместо 20–30 мин для обычных бактерий). В культуральной среде эти микобактерии растут очень медленно, поэтому результат культурального исследования может быть оценен лишь через несколько недель после забора образца. Применение методики ПЦР позволяет сократить процесс выращивания культуры, так как для нее требуется лишь небольшое количество культуры микобактерий. Обнаружение возбудителя непосредственно в тканях до сих пор ограничено из-за малого количества бактерий и трудности получения материала.

Первым этапом диагностики является накожная проба; она позволяет оценить, имеется ли инфекция вообще.

В связи с тем, что при туберкулезе развивается лишь клеточный иммунный ответ, значение имеют лишь внутривенные туберкулиновые пробы.

Туберкулиновая проба (например, туберкулиновая скарификационная проба). Проба считается положительной при появлении отека и гиперемии кожи через 24–48 ч. У пожилых людей и лиц с угнетением иммунитета проба может быть ложноотрицательной.

Вторым этапом является определение локализации инфекции. Он также включает идентификацию возбудителя, что крайне важно для выбора терапии.

Рентгенограмма грудной клетки и, по возможности, *идентификация возбудителя в мокроте* и, при подозрении на генитальный туберкулез, в биоптате эндометрия, соскобе и менструальной крови. В связи с малым количеством возбудителей следует исследовать несколько образцов:

- ▶ флуоресцентный тест (мокрота).
- ▶ окраска по Цилю–Нильсену (мокрота).
- ▶ ПЦР.
- ▶ культивирование на специальной среде (положительный результат может быть получен не раньше, чем через 2–3 нед., а отрицательный лишь через 6–8 нед.).

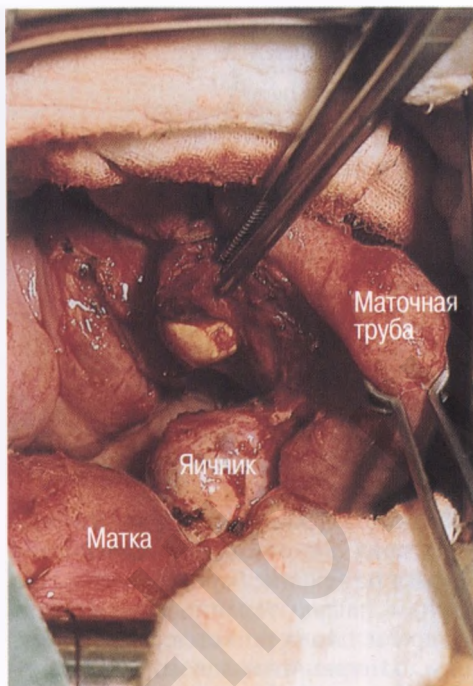


Рис. 7.165 Генитальный туберкулез у пациентки 29 лет, страдающей первичным бесплодием; в отечных маточных трубах обнаруживается зернистое вещество желтого цвета.

- ▶ типирование микобактерий и определение чувствительности к антибиотикам занимает еще 6 нед.
- ▶ возможно проведение биологических проб у животных.

Гистологическое исследование. Предположительный диагноз туберкулеза иногда может быть поставлен гистологом при обнаружении гигантских клеток Лангерганса.

Терапия. С целью предотвращения развития резистентности используется комбинированная терапия: изониазид + рифампицин + этамбутол в течение первых 3 месяцев, затем изониазид + рифампицин или другие антибиотики в соответствии с антибиотикограммой. Как правило, лечение проводится в амбулаторных условиях и продолжается около полугода.

Профилактика. Для профилактики менингита и милиарного туберкулеза ис-

пользуется вакцина БЦЖ, содержащая живые, ослабленные бактерии туберкулеза, которая, однако, может применяться лишь у пациентов с отрицательным результатом туберкулиновой пробы или у новорожденных. Защитный иммунитет развивается примерно в 80% случаев (с. 336).

Регистрация случаев заболевания. Случаи туберкулеза и связанных с ним летальных исходов подлежат обязательной регистрации.

Туберкулез и беременность

Туберкулез (обычно туберкулез легких) вряд ли оказывает какой-либо эффект на течение беременности. При раннем начале терапии прогноз для матери и плода остается благоприятным. Интранатальное инфицирование ребенка туберкулезом в настоящее время происходит крайне редко. Внутриутробное инфицирование плода, скорее всего, возникает в том случае, если женщина заболевает туберкулезом во время беременности, либо при наличии у нее милиарного туберкулеза (наихудший сценарий). Трансплацентарная передача возбудителя возможна, но происходит крайне редко. Дети могут инфицироваться при рождении, в результате аспирации околоплодных вод, либо впоследствии, дома. Симптомы врожденного туберкулеза неспецифичны (например, признаки дискомфорта в животе, анемия, сонливость). Для диагностики туберкулеза у новорожденных лучше использовать методику прямого обнаружения возбудителя, чем внутрикожную туберкулиновую пробу, которая становится положительной лишь через 6 нед.

При наступлении беременности на фоне противотуберкулезной терапии не показаны ни прекращение терапии, ни прерывание беременности. Более того, необходимость лечения туберкулеза не является поводом для прерывания беременности и даже поводом для беспокойства.

Терапия во время беременности. Для лечения активной инфекции, на любом сроке беременности и без всякого риска для нее, можно и следует применять изониазид, рифампицин и этамбутол. В случае сомнительной активности инфекции (отмечается лишь сероконверсия туберкулиновой пробы) можно ограничиться монотерапией (изониазид). Тем не менее, при использовании изониазида во время беременности он может оказаться гепатотоксичным. Поэтому требуется тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Члены семьи больного также должны наблюдаться и, при необходимости, проходить лечение. При наличии риска инфицирования новорожденного его следует вакцинировать БЦЖ до выписки домой.

Инфекции у пациентов с нарушениями иммунитета и нейтропенией

Появление новых инфекций, подобных СПИД (ВИЧ), и все более частое использование радикальной химиотерапии у больных раком с крайней степенью лейкопении, а также такие достижения современной медицины, как радикальные хирургические вмешательства и трансплантация органов, требующие искусственного угнетения иммунитета, делают проблему инфекций все более значимой.

При угнетении или инактивации иммунной системы ранее безвредные микроорганизмы становятся возбудителями опасных заболеваний.

Это касается как грибов (начиная с *Candida albicans* и *Candida glabrata* и заканчивая *Aspergillus niger*), так бактерий и простейших.

Ситуация осложняется двумя аспектами этой проблемы:

- ▶ Данные микроорганизмы широко распространены и поэтому чаще обнаруживаются.
- ▶ Большинство этих микроорганизмов обладают более высокой резис-



Рис. 7.166 Круглые очаги аспергиллеза в легких у пациентки с прогрессирующим раком яичника и лихорадкой.

тентностью к обычным противоинфекционным средствам, чем типичные патогенные микроорганизмы.

Диагностика:

- ▶ рентгенограмма грудной клетки.
- ▶ бронхоальвеолярный смыв для культурального исследования.

Аспергиллез

Аспергиллез возникает у больных раком, перенесших химиотерапию и имеющих нарушение иммунитета, лейкопению и лихорадку.

Терапия. Итраконазол (2 × 200 мг/сут., в течение 3 нед.), амфотерицин В, либо новый и лучше переносимый препарат вориконазол.

Распространенность возбудителя. Повсеместно в воздухе.

Аспергиллома

Инкапсулированная опухоль в легочной ткани.

Инвазивный аспергиллез

Множественные округлые очаги в легких (рис. 7.166).

Диагностика. Рентгенография грудной клетки, КТ. Культуральная диагностика не используется; противогрибковые препараты неэффективны, так как диссеминация возбудителя отсутствует.

Клиническая картина. Лихорадка, увеличение уровня СРБ, снижение функции легких.

Терапия. Хирургическое удаление.

8 Инфекционные заболевания во время беременности

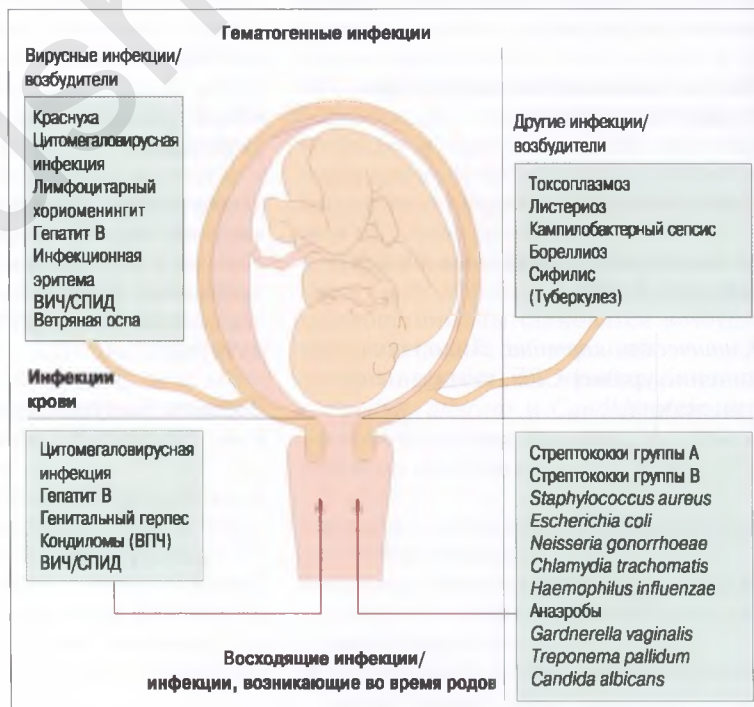
Введение

Инфекционные заболевания, возникающие во время беременности, вызывают особую тревогу, так как они представляют опасность не только для матери, но и для плода. Некоторые инфекции принимают на фоне беременности более тяжелое течение либо возникают только при беременности, во время родов или в послеродовом периоде. Кроме того, во время беременности женщина крайне восприимчива к любым инфекциям и их осложнениям, которым всегда следует придавать большое значение.

Патогенные микроорганизмы могут инфицировать плод:

- ▶ гематогенным путем (только при первичной инфекции);
- ▶ восходящим путем (возбудители проникают из влагалища через плодные оболочки);
- ▶ трансплацентарным путем (трансплацентарные инфекции) в конце беременности, особенно во время родов (например, ВИЧ);
- ▶ при прохождении плода через родовые пути (вирус гепатита В, цитомегаловирус, ВПГ, ВПЧ, гонококки, хламидии, стрептококки группы В, *E.coli* и др.).

Рис. 8.1 Диаграмма, изображающая наиболее частые гематогенные и восходящие инфекции, возникающие во время беременности и родов.



Во время беременности женщина подвергается более высокому риску инфекционных (малярия, послеродовой сепсис, инфекции в месте установки катетера) и других заболеваний.

У беременных женщин инфекции могут иметь следующие *последствия*:

- ▶ поражение плода вследствие внутриутробной инфекции (эмбриопатия, фетопатия);
- ▶ повреждение плода как следствие преждевременных родов;
- ▶ инфицирование ребенка во время родов;
- ▶ обострение инфекционного процесса у матери;
- ▶ реактивация латентной инфекции у матери;
- ▶ развитие у матери восходящей инфекции (эндометрит, сепсис);
- ▶ смерть плода;
- ▶ смерть матери.

Наиболее серьезную *угрозу для плода* представляют вирусные инфекции, перенесенные матерью во время беременности, особенно в I триместре. Во время родов наиболее опасными являются бактериальные инфекции, хотя некоторые вирусные инфекции, в частности ветряная оспа, цитомегаловирусная инфекция, гепатит В и простой герпес, также представляют угрозу (рис. 8.1).

Вирусы обычно разрушают клетки, в которых они размножаются. Поэтому наибольшую опасность вирусные инфекции представляют в эмбриональном периоде, когда они могут приводить к тяжелейшим эмбриопатиям. Среди известных вирусных инфекций наибольшее число повреждений плода связывают с краснухой; к гибели плода могут также приводить вирусы инфекционной эритемы и лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) (см. рис. 8.2).

При бактериальных инфекциях опасность для ребенка состоит в возникновении тяжелой воспалительной реакции в плодном периоде.

Возможности терапии. Любые лечебные и диагностические мероприятия, проводимые у беременных женщин,

должны сопровождаться мерами по защите самой женщины и ее ребенка от вреда, связанного с инфекционными заболеваниями. Однако все эти меры становятся осуществимыми лишь при возможности выявить инфекцию и при наличии необходимых лекарственных препаратов.

Однако это касается не всех инфекций. Существует целый ряд инфекционных заболеваний, которые могут протекать, не сопровождаясь какой-либо симптоматикой, и ряд возбудителей (вирусов), против которых не существует эффективных лекарственных средств.

Еще одну проблему во время беременности представляет *реактивация* латентной инфекции; в частности, это касается инфекций, вызываемых герпес-вирусами (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, опоясывающий лишай), папилломавирусами и другими патогенными микроорганизмами. В этих случаях риск гематогенной передачи вируса практически отсутствует в связи с инактивацией возбудителей антителами крови. Опасная для плода ситуация возникает лишь в случае прямого контакта с возбудителями, выделяемыми в родовой канал, либо при проникновении их через фетоплацентарный барьер.

Дифференциальный диагноз первичной и реактивированной инфекции иногда вызывает затруднения. Серологический диагноз первичной инфекции лишь изредка ставится на основании значительного повышения титра (>2 шагов титрации); довольно часто он основывается только на обнаружении IgM-антител. При хронических персистирующих инфекциях, таких как токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и другие инфекции, вызываемые вирусами герпеса, подобный подход может быть ошибочным, так как IgM-антитела могут вырабатываться в течение многих лет.

Определение силы связи антиген-антитело (авидность) позволяет более точно установить время возникновения инфекции. С той же целью может применяться вестерн-блоттинг — с увеличением длительности инфекции воз-

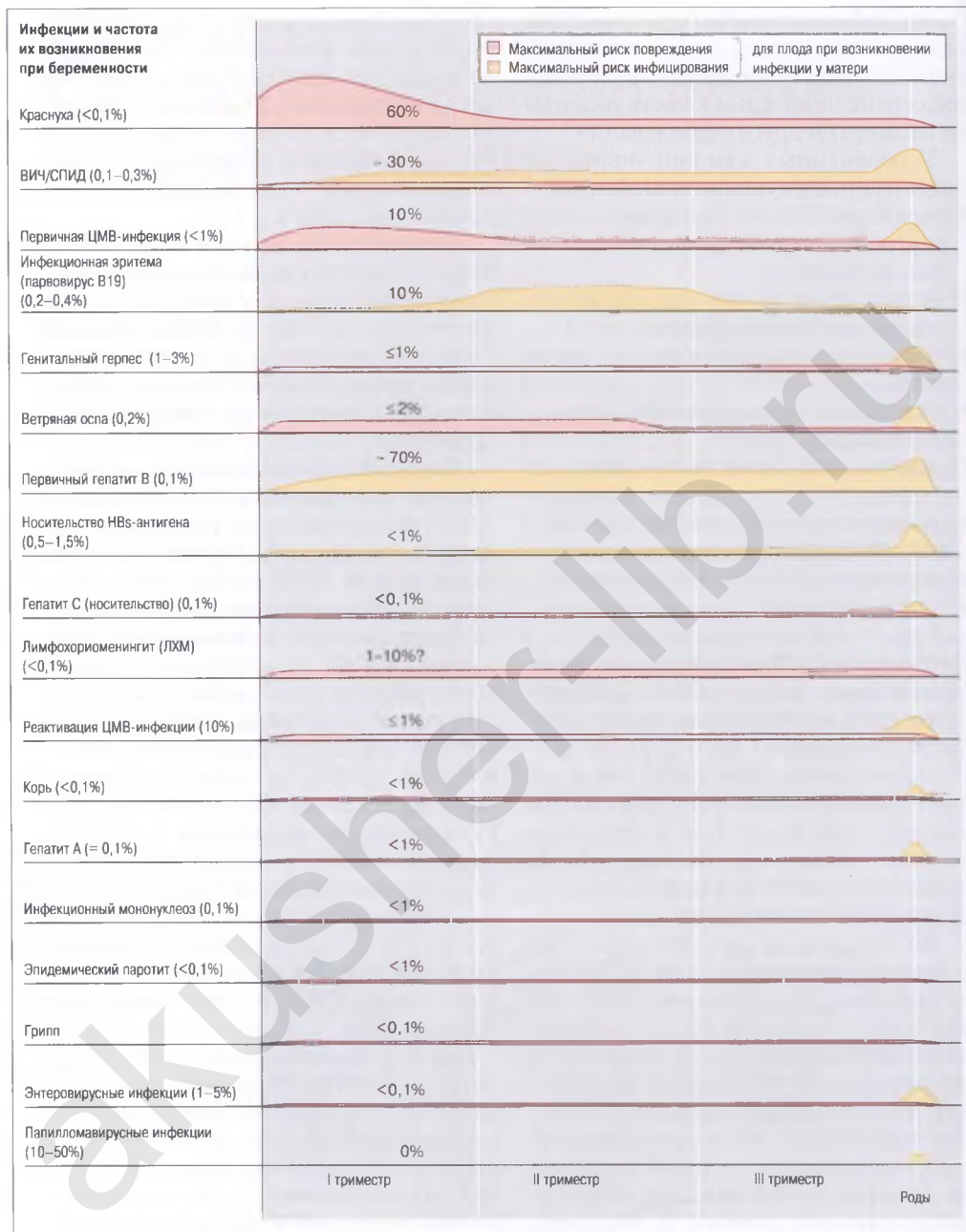


Рис. 8.2 Вирусные инфекции во время беременности. Помимо расчетной частоты возникновения различных инфекций во время беременности диаграмма показывает риск повреждения и инфицирования плода. Хотя частота инфицирования не

всегда может быть представлена отдельно от частоты повреждения, мы попытались разным цветом отобразить различные типы риска, характеризующего различные инфекции, перенесенные в разные сроки беременности.

растает количество видимых электрофоретических полос, что объясняется тем, что антитела продуцируются против возрастающего количества антигенных структур возбудителя.

Вирусные инфекции

Общие замечания

Формы инфекции, частота, риск для ребенка. Вирусные инфекции возникают часто, в том числе и во время беременности. Несмотря на то, что все вирусные инфекции теоретически представляют риск для плода, лишь при небольшом числе инфекций риск возникновения повреждений у ребенка преодолевает 1% порог.

На рисунке 8.2 представлены различные вирусные инфекции, возникающие во время беременности, их частота, риск повреждения плода, а также периоды, характеризующиеся максимальным риском.

Для некоторых инфекций пришлось использовать расчетные данные, что связано либо с отсутствием фактических данных, либо с разрозненностью сведений о частоте и риске, полученных в различных исследованиях.

В связи с ограниченными возможностями терапии вирусных инфекций **мероприятия**, проводимые при возникновении данных инфекций на фоне беременности, сводятся к следующему:

- ▶ **Прерывание беременности.** К нему следует прибегать (при наличии соответствующих показаний и желании женщины) лишь в случае значительного риска повреждений плода. Если вирусная инфекция представляет угрозу жизни матери, согласно немецкому законодательству прерывание беременности может быть осуществлено на любом сроке.
- ▶ Назначение **иммуноглобулинов** для предотвращения гематогенного распространения вируса. Эта мера оправдана лишь в том случае, если иммуноглобулины назначаются на ранней стадии заболевания (в те-

чение 1–4 дней после начального контакта с вирусом).

- ▶ Назначение **вирусостатических препаратов.** Ацикловир по-прежнему назначается с некоторыми ограничениями во время беременности, хотя для ВИЧ-инфицированных беременных является компонентом стандартной терапии.
- ▶ **Серодиагностика** используется для исключения некоторых инфекций, представляющих высокий риск для плода; ее отрицательные результаты нередко оказывают положительное психологическое воздействие на пациентку.
- ▶ **Информирование** пациентки об имеющемся риске рецидива вирусных инфекций, который обычно незначителен.

Краснуха (германская корь)

Инфекция, вызванная вирусом краснухи, является наиболее опасным осложнением беременности малого срока, что обусловлено тем, что этот вирус, в отличие от других вирусов, вызывает необратимые повреждения плода в большом проценте случаев. Исторические аспекты этого заболевания представлены в таблице 8.1.

Возбудитель. Вирус краснухи принадлежит к тогавирусам; известен лишь один серотип данного вируса. Генотип вируса представлен одноцепочной РНК, оболочка вируса содержит гемагглютинин. Стабильность вируса

Таблица 8.1 Краснуха

Год	Значимые исторические события
1941	Gregg (австралийский офтальмолог): обнаружение катаракты после эпидемии краснухи Gregg: триада симптомов – катаракта, глухота, пороки сердца
1962	Выделен вирус краснухи
1964	Эпидемия краснухи в США Поражено 250 000 беременных 13 410 случаев гибели плодов или новорожденных Повреждения у 20 000 детей
1966	Разработана вакцина против краснухи
1975	Широкое распространение вакцинации

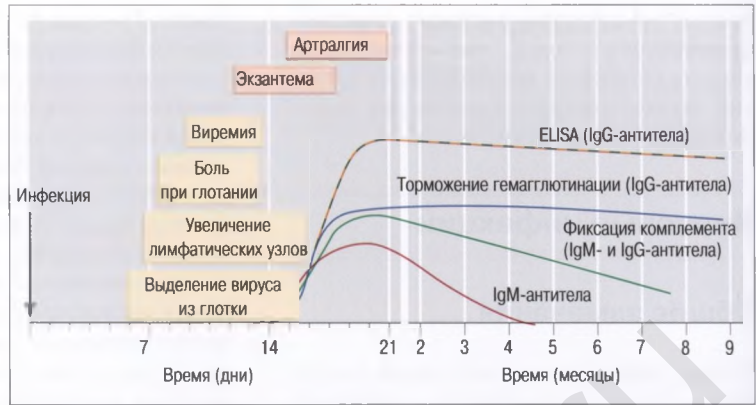


Рис. 8.3 Краснуха. На диаграмме изображены период вирулентности (выделение вирусов из глотки у лиц, контактировавших с больными, вирусемия во время беременности), различные клинические симптомы и время появления различных классов антител, определяемых различными методами (лабораторные тесты).

за пределами клетки мала. При репликации в клеточной культуре вирус не вызывает четкого цитопатического эффекта.

Частота. Благодаря вакцинации краснуха встречается все реже. Более 90% взрослых людей имеют антитела против вируса краснухи. За последние годы в Германии было зарегистрировано около 5 случаев эмбриопатии, индуцированной вирусом краснухи.

Передача возбудителя. Передается воздушно-капельным путем; во время беременности при возникновении вирусемии возбудитель передается через плаценту.

Инкубационный период. Две (или три) недели.

Клиническая картина. Краснуха является легким инфекционным заболеванием детского возраста, которое в 50% случаев протекает неосложненно, без экзантемы и в большинстве случаев сопровождается легкой респираторной симптоматикой.

Типичными симптомами являются преходящие мелкие экзантемы, увеличение заушных и шейных лимфатических узлов, а также артралгия (чаще наблюдается у взрослых) (рис. 8.3).

Риск для плода. Краснуха, перенесенная женщиной первые недели беременности, в большом проценте случаев вызывает эмбриопатии. В зависимости от времени возникновения инфекции она поражает глаза (катаракта), сердце (пороки развития), внутреннее ухо (глухота) и, возможно, центральную нервную систему (задержка умственного развития, которая часто распознается с большим запозданием) (рис. 8.4).

В Германии, при наличии достоверных сведений о краснухе, перенесенной в первые 14 недель гестации, беременность обычно прерывается, так как риск повреждения плода в этом случае превышает 10%, а если инфекция возникла в первые несколько недель беременности, риск составляет 50%.

В связи с тем, что плод инфицируется не во всех случаях, при настоятельном требовании пациентки сохранить беременность может быть произведена оценка риска повреждения плода с использованием методов пренатальной диагностики (с. 62).

Диагностика (табл. 8.2):

Серодиагностика:

► **Реакция торможения гемагглютинации (РТГ).** Это исследование является стандартным при определении стойкого иммунитета. Для выявления свежей инфекции требуются два

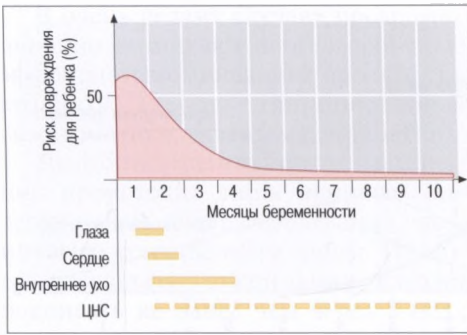


Рис. 8.4 Краснуха во время беременности. Степень риска повреждения плода во время беременности и типы повреждения.

образца крови, один взятый как можно раньше, и второй — через 8–10 дней после появления экзантемы. Признаком недавно перенесенной краснухи является либо появление антител во втором образце крови, либо возрастание титра антител по сравнению с первым образцом по меньшей мере в 4 раза.

► ELISA (энзимсвязанный иммуносорбционный анализ). Показывает высокие титры антител и больше подходит для определения IgM-антител (может давать ложноположительные результаты).

► Реакция «гемолиз в геле». Эта реакция используется для подтверждения результатов РТГ, если определенный с помощью последней титр составляет менее 1:32, когда достоверность этого исследования снижается.

► Реакция фиксации комплемента (РФК). Имеет значение только для диагностики свежей краснухи. Высокие титры (1:80 и выше) указывают на возможность инфекции, однако не являются ее доказательством.

► *Обнаружение специфических противокраснушных IgM-антител.* Проведение этого исследования всегда требуется в тех случаях, когда образцы крови для серодиагностики были взяты только после появления экзантемы, при уже высоком титре антител. В данном случае лишь обнаружение специфических IgM-антител может подтвердить, что причиной экзантемы была краснуха.

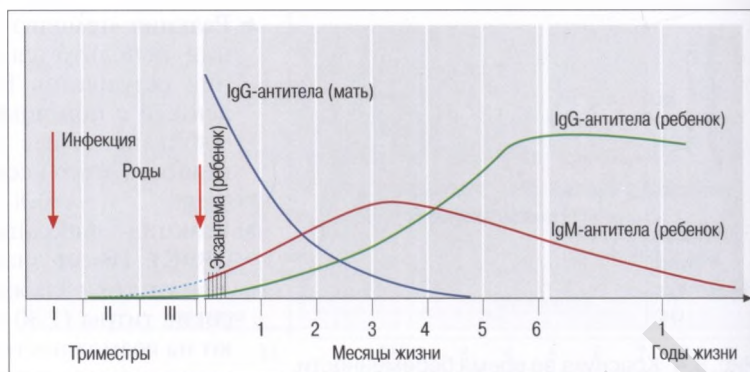
Обнаружение возбудителя:

► *Обнаружение вируса при культуральном исследовании.* Исследование является дорогостоящим и не имеет практического значения в диагностике.

Таблица 8.2 Проблемы диагностики краснухи во время беременности

Исследование/Проблемы	Результаты/Мероприятия
Титр антител до беременности Титр определен впервые во время беременности – титр при РТГ от 1:32 до 1:256 – титр при РТГ менее 1:16 – титр при РТГ более 1:256	Риск отсутствует либо минимален Возможный риск Предположительный иммунитет Требуется дополнительные проверки Определение IgM-антител для исключения свежей инфекции, не проявляющейся клинически
Периодический контроль титра или последующие тесты	– При титре менее 1:16 контроль титра требуется в течение 16–20 нед. беременности для исключения бессимптомной инфекции, перенесенной в I триместре – Тесты, используемые для обнаружения IgM-антител, часто дают ложноположительные результаты, поэтому при обнаружении этих антител требуется дальнейшее обследование для подтверждения их присутствия. Перед обсуждением риска с пациенткой крайне важно получить консультацию сотрудника лаборатории
Выяснение анамнеза пациента	– Опрос о симптомах, перенесенных вакцинациях, контакте с лицами, имеющими экзантему
Проблемы	– Возможность реинфекции: риск очень мал, почти отсутствует (случаи повреждения плода вследствие реинфекции неизвестны) – Ложноположительный результат ELISA-IgM-теста, например, в результате нарушения методики теста либо при перекрестной реакции при инфицировании вирусом Эпштейна–Барр – Персистенция IgM-антител (крайне редко)
Рекомендации: пренатальная диагностика в неясных диагностических случаях, привлечение специализированной лаборатории	

Рис. 8.5
Врожденная краснуха. Временные параметры продукции антител у детей.



- ▶ **Полимеразная цепная реакция (ПЦР).** Эта методика используется для подтверждения либо исключения присутствия вируса, в частности, в амниотической жидкости.

Пренатальная диагностика. Если женщина желает сохранить ребенка, а риск его инфицирования мал, инфекцию плода позволяют исключить специализированные лаборатории. С этой целью проводится амниоцентез с определением вируса краснухи в амниотической жидкости либо кордоцентез с определением IgM-антител после достижения срока 22 нед. беременности.

Диагностика врожденной краснухи:

- ▶ Персистенция титра специфических противокраснушных антител у новорожденного: отсутствие снижения титра через 6–8 нед. после родов (рис. 8.5).
- ▶ Обнаружение специфических противокраснушных IgM-антител в пуповинной крови либо позднее в крови у новорожденного.
- ▶ Обнаружение вируса краснухи в мазке из зева. Вирус краснухи может выделяться в течение многих месяцев, иногда более 1–2 лет.

Профилактика до беременности. Иммунный статус (титр противокраснушных антител) определяется при помощи реакции торможения геммагглютинации (антитела определяются более чем у 90% женщин детородного возраста). Титр, превышающий 1:16, яв-

ляется достаточным для обеспечения надежной защиты. Титр 1:8 является недостаточным (в силу особенностей диагностической методики). Обнаружение специфических противокраснушных антител посредством реакции гемолиза в геле или ELISA свидетельствует о наличии иммунитета против краснухи. Однако для большей уверенности вакцинацию рекомендуют провести. Если через 8–12 нед. титр не возрастает, иммунитет считается надежным и дальнейших мероприятий не требуется.

Если титр противокраснушных антител негативный (ниже 1:8) либо реакция гемолиза в геле дает отрицательный результат, вакцинация считается необходимой. Через 8–12 нед. после вакцинации требуется повторное определение титра. При отсутствии ощутимого возрастания титра вакцинацию следует повторить.

Если титр продолжает оставаться негативным, дальнейших действий не требуется, так как в данной ситуации можно предположить, что у пациента присутствует очень маленькое количество антител, которые препятствуют действию живой вакцины. Тем не менее, рекомендуется контроль титра во время беременности (на сроке 16 нед.).

Вакцинация против краснухи проводится исключительно для создания иммунитета с целью предотвращения заболевания во время планируемой беременности. Вакцинация осуществляется путем подкожного введения живой вакцины в области плеча.

В очень редких случаях после вакцинации возникают легкие побочные эффекты, напоминающие проявления краснухи (легкая гриппоподобная симптоматика, экзантема, артралгия).

Выработка антител после вакцинации происходит лишь немного медленнее, чем после заболевания, возникшего естественным путем. Поэтому результаты вакцинации следует оценивать не ранее чем через 8 нед., а лучше через 12 нед. после ее проведения. С целью документального подтверждения изменений титра противокраснушных антител его следует определять после каждой вакцинации.

Крайне редко вакцина не способна вызвать продукцию измеримого количества специфических противокраснушных антител. Причиной этого может быть изначальное присутствие незначительного количества антител, которое не может быть определено с помощью РТГ. С другой стороны, живая теплочувствительная вакцина может подвергнуться инактивации и количество сохранивших жизнеспособность вирусов может быть недостаточным для запуска иммунного ответа.

Кроме того, у отдельных людей количество возбудителей, необходимое для возникновения инфекции (порог инфекции) может быть больше, чем у остальных. В случаях упорной резистентности вакцинация может быть проведена повторно с двойным количеством вакцины.

Вакцинацию нельзя проводить во время беременности, как и новую беременность не следует планировать ранее 8 нед. после вакцинации.

Однако если вакцинация по ошибке была проведена во время беременности либо беременность наступила в течение восьминедельного периода ожидания, это *не будет* иметь негативных последствий и ни в коем случае не является поводом для прерывания беременности, так как содержащиеся в вакцине ослабленные вирусы малоопасны.

Более чем в 800 зарегистрированных случаях ошибочного проведения вакцинации на ранних сроках беременности не было отмечено ни одного

подтвержденного случая повреждения плода вирусом краснухи, содержащимся в вакцине. В связи с этим рекомендации о предупреждении наступления беременности должны рассматриваться лишь как мера предосторожности.

Профилактика во время беременности:

- ▶ Оценка состояния иммунитета против краснухи, если она не проводилась ранее.
- ▶ У серонегативных пациенток, не контактировавших с лицами, инфицированными краснухой, в сроке между 14 и 16 нед. беременности производится определение титра для исключения краснухи, которая могла быть перенесена в этот период.
- ▶ При недавнем контакте с больными краснухой (1–3 дня) серонегативные пациентки должны как можно быстрее получить противокраснушный гипериммунный глобулин (15 мл). Через 3 нед., а затем через 6 нед. после этого проводится определение титра антител для исключения краснухи (табл. 8.3). Следует иметь в виду, что экзогенные антитела могут дать временное повышение титра, но не более чем до 1:8–1:16.

Постоянный титр антител свидетельствует о том, что инфекция все же возникла. В данной ситуации большое значение имеет обсуждение с пациенткой вопросов пренатальной диагностики и, возможно, прерывания беременности. Тем не менее, при своевременном назначении антител риск краснухи снижается в три раза.

Инфекционная эритема («пятая болезнь»)

Инфекционная эритема является пятым после краснухи, кори, ветряной оспы и скарлатины экзантематозным заболеванием детского возраста. Ее возбудитель, парвовирус В19, был идентифицирован как причина инфекционной эритемы только в 1983 г. Это заболевание долгое время считалось без-

Таблица 8.3 Эффекты своевременного назначения гипериммунной противокраснушной сыворотки в количестве 15 мл

- ▶ Отсутствие клинических симптомов краснухи
- ▶ Уменьшение частоты возникновения инфекции
- ▶ Торможение репликации вируса в глоточной области
- ▶ Уменьшение/угнетение виремии
- ▶ Слабый иммунный ответ (низкий титр антител)
- ▶ Снижение риска повреждения плода
- ▶ Серонегативные женщины, контактировавшие с больным краснухой несколько дней назад (более 5): назначение иммуноглобулина является запоздалым; не ранее чем через 3 нед. после предполагаемого контакта начинается мониторинг титра антител
- ▶ Женщины с неустановленным состоянием иммунитета, контактировавшие с больными краснухой в недавнем времени (1–3 дня): забор образца крови для определения титра антител, назначение иммуноглобулина. При обнаружении антител в образце крови дальнейших мероприятий не требуется. При отсутствии антител – контроль титра через 3 и 6 нед.
- ▶ Женщины с неустановленным состоянием иммунитета, контактировавшие с больными краснухой 6–14 дней назад: назначение иммуноглобулина является запоздалым. При отсутствии титра его контроль осуществляется через 3 нед., при обнаружении титра антител дальнейших мероприятий не требуется, так как иммунитет уже имеется
- ▶ Женщины с неустановленным состоянием иммунитета, контактировавшие с больными краснухой более 14 дней назад: при высоком титре антител определяется уровень специфических противокраснушных IgM-антител, контроль титра через 8 дней (титр поднимается очень быстро, в течение нескольких дней)

обидной инфекцией, которую следует серологически дифференцировать с краснухой. В настоящее время опасность в связи с возникновением этой инфекции вызваны возможной гибелью ребенка внутриутробно в связи с анемией, сопровождающей водянку плода.

Возбудитель. Парвовирус В19 является представителем рода парвовирусов. Он относительно стабилен и не имеет оболочки. Геном вируса представлен линейной одноцепочечной ДНК.

Частота. Эндемическая инфекция встречается чаще, чем считалось изначально. Антитела против парвовируса В19 обнаруживаются у 50–70% взрослых людей. Частота возникновения инфекции во время беременности предположительно составляет 1:400.

Пути передачи. Воздушно-капельная инфекция; изредка возможна передача инфекции через донорскую кровь и препараты плазмы.

Патогенез. Парвовирус В19 сначала переносится с кровью в плаценту, а затем передается плоду. Инфекция поражает костный мозг, приводя к угнетению эритропоэза. Помимо угнетения продукции эритроцитов при инфекци-

онной эритеме у плода происходит гемолиз; как и у взрослых, это может привести к гемолитической анемии и апластическому кризу. В конечном счете развивается генерализованная водянка плода. Возможно поражение вирусом и других органов. Данная инфекция предположительно играет некоторую роль в возникновении хронического полиартрита и болезни Шенлейна–Геноха.

Клиническая картина. Почти треть всех случаев инфекции протекает бессимптомно. Продромальный период характеризуется гриппоподобной симптоматикой, лихорадкой, головной болью, недомоганием и тошнотой, после чего появляется пятнисто-папулезная сыпь, склонная к слиянию. Эритема поражает симметричные участки рук, ног и туловища, при этом ладони и подошвы обычно остаются незатронутыми. Также могут отмечаться незначительная боль в суставах, особенно мелких, миалгия и лимфаденопатия. Эти явления могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев (примерно в 20% случаев). Максимальная частота инфекции отмечается зимой и весной.

Группами риска по возникновению тяжелых форм этой инфекции являют-

ся беременные, пациенты с врожденной или приобретенной анемией, а также лица с угнетением иммунитета.

Осложнения. Частота возникновения тяжелой анемии с водянкой плода при возникновении инфекционной эритемы во время беременности составляет от 4 до 17,5%. Наибольший риск этих осложнений наблюдается при сроке 14–24 нед. беременности, так как именно в это время отмечается наибольшая плотность Р-антигена на поверхности фетальных эритроцитов, с которыми связываются парвовирусы В19. После 26 нед. беременности потребность в переливании эритроцитов возникает лишь изредка.

Диагностика:

- ▶ **Показания.** Серодиагностика должна проводиться при возникновении у беременной женщины экзантемы, при возникновении инфекционной эритемы у лиц, окружающих беременную, а также при выявлении водянки плода.
- ▶ **Серодиагностика.** Используются ферментные или флуоресцентные методы определения IgG- и IgM-антител с применением рекомбинантных антигенов. Дополнительно для определения IgG- и IgM-антител может использоваться иммуноблоттинг.
- ▶ **Обнаружение возбудителя.** Выращивание вируса в культуре клеток невозможно. Вирус идентифицируется по его ДНК, которая обнаруживается при помощи ПЦР (в амниотической жидкости, крови, сыворотке и других жидких средах организма).
- ▶ **Характерные изменения лабораторных параметров.** Ретикулоцитопения, низкий уровень гемоглобина, часто нейтропения с лимфоцитопенией и тромбоцитопенией, иногда эозинофилия.

Терапия. Лечение чисто симптоматическое, включает переливание эритроцитов в случае тяжелой анемии. Подавление репликации вируса пока не представляется возможным.

Мероприятия при контакте с больными инфекционной эритемой. Инфекция обычно возникает эпидемически, в детских садах и школах:

- ▶ Определение иммунного статуса у беременной. При отсутствии у женщины антител она должна быть изолирована от источника инфекции; в связи с возможностью бессимптомного течения инфекции через 3 и 6 нед. после контакта должен быть проведен серологический контроль.
- ▶ При возникновении инфекции во время беременности (появление симптомов заболевания либо обнаружение IgM-антител) еженедельно в течение 8–10 нед. проводится тщательный ультразвуковой мониторинг плода.
- ▶ При появлении первых симптомов водянки с целью диагностики инфекции у плода проводится кордоцентез (чрескожная пункция пуповины с забором крови) и амниоцентез с последующей внутриутробной трансфузией эритроцитов. Несмотря на увеличение выживаемости детей при использовании этого подхода он отчасти противоречив в силу теоретического риска иммунологических осложнений. Прерывание беременности неоправданно, так как до настоящего времени у перенесших инфекцию детей каких-либо повреждений выявлено не было. Плод либо погибает внутриутробно, либо рождается здоровым.
- ▶ При рождении ребенка с водянкой у матери следует определить наличие антител к парвовирусу В19; при положительном результате амниотическая жидкость (которая может сохраняться в замороженном виде) исследуется на содержание ДНК В19.

Профилактика. В настоящее время разрабатывается активная вакцина. Возможна пассивная вакцинация стандартным иммуноглобулином, однако показаний к ее применению практически нет.

ВИЧ-инфекция (СПИД) _____

Вряд ли хотя бы одна другая инфекция стала причиной таких интенсивных и быстро развивающихся исследований, как ВИЧ-инфекция, впервые диагностированная более 20 лет назад. Благодаря разработке новых противовирусных препаратов прогноз для ВИЧ-инфицированных пациентов значительно улучшился, а предполагаемая продолжительность жизни возросла, хотя до сих пор не было получено ни вакцины против этой инфекции, ни лекарственного средства, позволяющего полностью избавиться от нее. В гинекологии ВИЧ-инфекция имеет значение в случае инфицирования беременных женщин. В настоящее время уровень лечебно-профилактических мероприятий у ВИЧ-положительных пациенток позволяет избегать возникновения серьезных генитальных инфекций и злокачественных заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией.

Исторические аспекты и частота заболеваемости. Для медицины эта инфекция явилась новой проблемой. Она возникла в начале 80-х годов прошлого века и в значительной степени повлияла на деятельность акушеров и гинекологов.

Человеку инфекция была предположительно передана от животных примерно 50 лет назад. Благодаря массивному распространению ВИЧ-инфекции в группах высокого риска (гомосексуалисты, наркоманы) она достигла такого размаха, что приобрела масштабы эпидемии. В Африке и в других странах третьего мира инфекция передается преимущественно гетеросексуальным путем, поэтому женщины в этих странах инфицируются с той же частотой, что и мужчины. Основными причинами тревожно высокой распространенности ВИЧ-инфекции среди населения этих стран (до 20%) являются бедность и отсутствие соответствующих знаний, а также высокая частота других генитальных инфекций, способствующих передаче ВИЧ.

Возбудитель. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) принадлежит к группе лентивирусов, которые уже некоторое время известны как причина хронических заболеваний нервной системы у животных (овец). ВИЧ является ретровирусом, т.е. его генетический материал содержится в РНК, которая сначала должна быть транскрибирована в ДНК клетки-хозяина. Для этой цели вирус обладает собственным ферментом – обратной транскриптазой.

Вирус имеет сложное строение (рис. 1.1, с. 19); благодаря наличию липидной оболочки он высокочувствителен к воздействию спиртов и физических факторов.

Вирус обладает крайне высокой вариабельностью и постоянно изменяет структуру своей оболочки. Все изолированные вирусы, даже полученные от одного пациента, имеют различное строение. Выделяют два типа ВИЧ: ВИЧ-1 и ВИЧ-2; ВИЧ-2 пока встречается редко, в основном в Западной Африке, он характеризуется меньшей патогенностью, чем ВИЧ-1.

До настоящего времени вариабельность строения вируса сводила на нет все попытки разработки эффективной вакцины. Помимо этого вирус обладает высокой способностью к развитию лекарственной резистентности, что обуславливает необходимость разработки новых лекарственных препаратов. По той же причине комбинации препаратов оказываются более эффективными, чем монотерапия.

Пути передачи. Риск передачи вируса зависит от вирусной нагрузки крови и тканей и повышается при наличии локального воспаления, что связано с повышением количества лейкоцитов. Риск передачи вируса также возрастает по мере прогрессирования симптоматики у больного.

► **Анальный половой акт.** Риск повышается вследствие высокой вероятности повреждения однослойного кишечного эпителия, наличия клеток-мишеней для ВИЧ в слизистой оболочке кишечника и более высо-

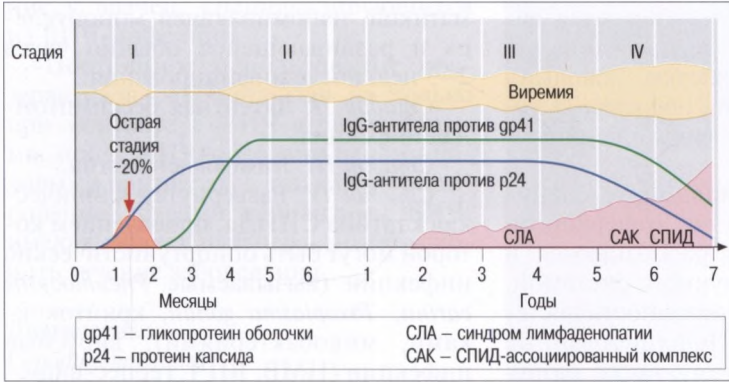


Рис. 8.6 ВИЧ-инфекция. Диаграмма отражает вирулентность (виремию) и процесс выработки антител при естественном течении ВИЧ-инфекции (без терапии).

кой вирусной нагрузки спермы по сравнению с цервикальным секретом.

- ▶ Нормальный половой акт. Риск увеличивается при наличии воспаления в области гениталий, так как увеличение числа лейкоцитов приводит к ускорению воспроизводства вируса.
- ▶ Передача через плаценту (зависит от вирусной нагрузки, проницаемости плодных оболочек и наличия маточных сокращений).
- ▶ Во время родоразрешения (70–80% случаев инфекции у детей).
- ▶ Контакт с кровью (травмы, загрязненные иглы, открытые раны) (риск от 1:100 до 1:1000).
- ▶ С консервированной кровью (риск составляет около 1:10⁶).
- ▶ Грудное вскармливание. Имеются лишь немногочисленные данные; вирус может обнаруживаться в грудном молоке (риск передачи — около 10%).
- ▶ До настоящего времени не было установлено случаев передачи инфекции при бытовых контактах. Риск оценивается как крайне низкий, при том, что оценка причинной связи в подобных случаях затруднена в силу низкой вирулентности вируса и длительного латентного периода.
- ▶ Риск передачи через препараты иммуноглобулина отсутствует.

Риск инфицирования при половом контакте повышается, если половой партнер является инъекционным нар-

команом, если партнер бисексуален, проживал в местах, эндемичных по ВИЧ-инфекции, если партнер имеет инфекции, обычно передающиеся половым путем, либо перенес многократные переливания препаратов крови, а также при беспорядочных половых контактах со многими половыми партнерами.

Инкубационный период:

- ▶ Острая инфекция: от 2 до 4 нед.
- ▶ Выработка антител (рис. 8.6): от 3 до 12 нед., в исключительных случаях — до 2 лет (продукция измеримого количества антител).
- ▶ Полная клиническая картина СПИДа развивается через 8 мес. — 20 лет.

Патогенез. ВИЧ-инфекция представляет собой сложный процесс, в который вовлечены многие типы клеток, включая клетки иммунной системы; его конечным результатом является «срыв» системы клеточного иммунитета. Заболевание развивается медленно, в течение многих лет. Вирусом поражаются клетки, несущие на своей поверхности основной рецептор (CD4), в особенности Т-лимфоциты и клетки центральной нервной системы. После поглощения вирусной частицы клеткой ее оболочка разрушается. Затем с участием транскриптазы вируса образуется копия ДНК, которая ковалентно интегрируется в геном клетки.

На матрице вирусной ДНК транскрибируются копии РНК, из которых

в цитоплазме клетки собираются вирусные частицы. Затем последние отпочковываются из клетки, используя ее мембрану в качестве оболочки, в которую интегрируют вирус-специфичные протеины.

Из-за присутствия вирус-специфичных антигенов на поверхности Т-лимфоцитов они распознаются и уничтожаются иммунной системой, вследствие чего их численность постепенно снижается. Инфицированные клетки головного мозга также разрушаются. Помимо повышенной восприимчивости к оппортунистическим инфекциям примерно у 40% инфицированных относительно рано развивается поражение головного мозга, сопровождающееся изменениями личности. В конечном счете наступает крайняя степень истощения и смерть.

Вирус характеризуется крайней вариабельностью, которая объясняется ошибками обратной транскриптазы. В результате этого все выделенные вирусы отличаются друг от друга, и именно поэтому ВИЧ может неоднократно «уклоняться» от иммунной системы организма, что приводит к прогрессии заболевания.

Клиническая картина. Следует четко разграничивать бессимптомную вирусную инфекцию и заболевание с развернутой клинической картиной. Благодаря появлению все более эффективных препаратов тяжелые формы заболевания в развитых странах встречаются редко.

В клиническом течении инфекции выделяют четыре стадии, при этом до сих пор неизвестно, развивается ли IV стадия лишь у 40–60% инфицированных либо у всех инфицированных по истечении некоторого продолжительного периода времени (более 10–20 лет). Благодаря применению новых лекарственных препаратов прогноз значительно улучшается, и многие ВИЧ-инфицированные остаются на II стадии заболевания в течение длительного времени.

Стадия I. Острая инфекция, которая примерно у 20% инфицированных проявляется гриппоподобной симпто-

матикой, напоминающей мононуклеоз и развивающейся обычно через 2–3 нед. после инфицирования.

Стадия II. Латентная бессимптомная инфекция.

Стадия III. Лимфоаденопатия.

Стадия IV. Развернутая клиническая картина СПИДа, проявлением которой могут быть оппортунистические инфекции (вызываемые *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, криптококками, микобактериями), вирусные инфекции (ЦМВ, ВПЧ, герпес-вирусная инфекция [рис. 8.7]), поражение центральной нервной системы с энцефалитом и атрофией либо злокачественные заболевания. В наибольшей степени поражаются желудочно-кишечный тракт, легкие и центральная нервная система.

Вирулентность возрастает по мере прогрессирования заболевания, хотя большой является заразным на любой из четырех его стадий.

Клиническая картина характеризуется высокой вариабельностью: заболевание может быстро проходить все 4 стадии или протекать легко, не вызывая у больного каких-либо субъективных расстройств. Благодаря современным возможностям терапии данного заболевания прогноз для больных стал более благоприятным.

Риск ВИЧ-инфекции в гинекологии

В связи с появлением все более эффективных препаратов и уменьшением вирусной нагрузки опасность, которую больные СПИДом представляют для окружающих, значительно уменьшилась. Даже тяжелые генитальные инфекции и злокачественные заболевания, наблюдавшиеся ранее, в развитых странах почти не встречаются.

Однако присоединение других инфекций может ускорять развитие заболевания, а генитальные инфекции увеличивают риск инфицирования ВИЧ для полового партнера. В настоящее время ВИЧ-инфицированные женщины получают стандартную гинекологическую помощь лишь в том случае, если проходят регулярное обследова-

ние у врачей, специализирующихся на ВИЧ-инфекции.

Постоянное использование презервативов рекомендуется не только при контакте с ВИЧ-отрицательными, но и с ВИЧ-положительными половыми партнерами, так как инфицирование другими вариантами ВИЧ, имеющимися у партнера, может ускорить течение заболевания.

Диагностика:

Серодиагностика:

- ▶ **Иммуноферментный анализ.** Для скрининга используется непрямой или конкурентный энзим-связанный иммуносорбционный анализ (ELISA) (специфичный в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2).
- ▶ **Флуоресцентный анализ** (частичное перекрестное реагирование ВИЧ-1 и ВИЧ-2).
- ▶ **Вестерн-блоттинг (Western blot)** (с. 58). Основан на наличии различных антител против отдельных компонентов вируса, позволяет получить представление о давности имеющейся инфекции.

Обнаружение возбудителя:

- ▶ **Культуральное исследование крови** (гепаринизированной), спермы или цервикального секрета. До настоящего времени это дорогостоящее исследование используется исключительно в научных целях, так как количество вирусных частиц в крови очень мало. Так, если при вирусном гепатите В вирусная нагрузка может достигать 10^{12} вирусных частиц в 1 мл крови, то при ВИЧ-инфекции она может не превышать 10^4 /мл.
- ▶ **ДНК-гибридизация с использованием методики саузерн-блоттинга (Southern blot).**
- ▶ **ПЦР** (определение вирусной нагрузки).

Диагноз ВИЧ-инфекции ставится на основании серологического исследования. Для скрининга используется методика ELISA, высокочувствительная, однако не абсолютно специфич-



Рис. 8.7 Терминальная стадия СПИДа у пациентки 21 года с тяжелым рецидивирующим генитальным герпесом и кондиломами.

ная; она может давать положительный результат при отсутствии ВИЧ-инфекции. Поэтому каждый положительный результат методики ELISA должен быть подтвержден при помощи вестерн-блоттинга.

В связи с далеко идущими последствиями положительного результата данного исследования, а также для исключения влияния человеческого фактора исследования следует повторить со вторым образцом сыворотки. Если все тесты, проводимые с этим образцом, также оказываются положительными, ставится диагноз ВИЧ-инфекции.

Определение вирусной нагрузки. Осуществляется путем проведения ПЦР в образце крови. В настоящее время вирусная нагрузка считается прогностическим критерием и критерием вирусности.

Определение чувствительности. Скорость возникновения лекарственной резистентности у вирусов ВИЧ требует

использования комбинированной терапии. Однако в отдельных случаях, когда все антиретровирусные препараты оказываются неэффективными, может возникнуть необходимость в определении чувствительности вируса к препаратам, используемым у пациента. В связи с высокой стоимостью методики она применяется лишь в особых случаях.

ВИЧ и беременность

В настоящее время, когда благодаря усовершенствованию антиретровирусной терапии тяжелые генитальные инфекции встречаются редко, основной причиной обращения ВИЧ-инфицированных пациенток за гинекологической помощью является наступление беременности.

Беременность сама по себе не оказывает негативного влияния на течение ВИЧ-инфекции. Также не отмечается увеличения частоты преждевременных родов. Наибольшую опасность представляет риск инфицирования ребенка во время беременности. Риск инфицирования, изначально относительно высокий (50%), при проведении профилактических мероприятий снижается до 5%. Высокая частота передачи вируса объясняется более поздними стадиями заболевания с высокой вирусной нагрузкой и неэффективностью профилактических мероприятий.

В настоящее время ВИЧ-инфицированные пациентки могут получать гинекологическую помощь в условиях стандартной гинекологической практики. Однако определение стадии заболевания (проведение диагностических процедур) и консультирование по вопросам лечения и профилактики должны осуществляться специалистами (в медицинских центрах) или по согласованию с ними.

Результаты исследований показывают, что примерно 35% случаев инфицирования детей происходит в последние недели беременности (после 32-й недели) и около 65% – во время родов. Передаче вируса способствуют повышение проницаемости фетопла-

центарного барьера и сокращения матки во время родов.

Риск инфицирования ребенка зависит от стадии заболевания у матери. Снижение титра р24-специфичных антител соотносится с увеличением количества вирусных частиц в крови и цервикальном секрете и, следовательно, с увеличением вирусной нагрузки. В настоящее время определение вирусной нагрузки в образцах крови производится путем ПЦР. Дальнейшему повышению риска передачи вируса способствуют воспаление, маточные сокращения и преждевременные роды.

На основании имеющегося опыта и результатов последующих исследований были установлены общепринятые рекомендации по уходу за ВИЧ-инфицированными беременными женщинами. Целью этих рекомендаций является максимально возможное снижение риска инфицирования плода и риска его повреждения вследствие действия лекарственных препаратов.

Терапия во время беременности. При выборе терапии следует учитывать не только интересы здоровья матери, но и интересы внутриутробного плода. При внедрении в практику все более активных противовирусных препаратов (с. 77) возникла новая проблема, заключающаяся в отсутствии сведений о характере влияния этих препаратов на плод.

Проведение антиретровирусной терапии рекомендуется всем беременным, так как установлено, что даже при вирусной нагрузке 1000 копий РНК ВИЧ в 1 мл крови частота передачи вируса может быть снижена с 9,8 до 1%. В настоящее время рекомендуется использовать комбинации антиретровирусных препаратов (табл. 8.4), что должно снижать частоту развития лекарственной резистентности.

Необходимость скрининга лекарственной резистентности во время беременности является противоречивой, так как подобное исследование рекомендуется в случае острой инфекции, при повышении вирусной нагрузки

Таблица 8.4 Профилактика и лечение ВИЧ-инфекции во время беременности

Профилактика	Лечение
При отсутствии симптомов у беременной CD4 >250/мкл и количество копий РНК <10 000/мкл Начиная с 32 нед. беременности и далее Желательно: зидовудин (АЗТ) + ламивудин (ЗТС) или зидовудин + диданозин (ДДИ)	При наличии симптомов у беременной CD4 <250/мкл и количество копий РНК >50 000/мкл Начиная с 13 нед. беременности и далее Нелфинавир (250 мг/сут.) Невирапин (200–400 мг/сут.)

на фоне терапии и при персистенции вируса в крови.

Еще одним методом снижения риска передачи ВИЧ является оперативное абдоминальное родоразрешение в случае слабости родовой деятельности.

В настоящее время рекомендуются проведение профилактики зидовудином (АЗТ) (5 × 100 мг) или, лучше, Комбивиром, которая начинается с 32-й недели беременности и продолжается в перинатальном периоде (табл. 8.4), а также раннее родоразрешение (в 38 нед. беременности) путем планового кесарева сечения. До родоразрешения требуется соблюдение мер предосторожности. Грудное вскармливание не рекомендуется, так как имеются сообщения о передаче вируса с грудным молоком.

Мероприятия в случае, если беременная уже получает противовирусную терапию:

- ▶ Если беременность была диагностирована после завершения I триместра, терапия должна быть продолжена.
- ▶ Если беременность диагностирована в I триместре, терапия может быть прервана и затем возобновлена после окончания I триместра. По меньшей мере, следует прервать прием тех препаратов, которые несут максимальный риск для плода (например, эфавиренц или делавиридин).

Если антиретровирусная терапия была начата только после родов, новорожденный также должен получать терапию в течение 6 нед. Исследования по лечению новорожденных от матерей, не получавших профилактичес-

кую терапию, не проводились. Терапия АЗТ, начатая через 48 ч после родов, считается умеренно эффективной.

Другие проблемы, которые могут возникнуть при беременности у ВИЧ-инфицированных женщин. Ингибиторы протеаз (например, невирапин) снижают эффект метадона, за исключением индинавира.

Генитальный герпес

Генитальный герпес представляет большую опасность во время беременности, особенно во время родов, так как он может стать причиной тяжелого заболевания новорожденного. Однако в Центральной Европе опасения, связанные с этим осложнением генитального герпеса, больше, чем его фактический риск. Частота неонатального герпеса составляет здесь примерно 1 на 25 000 родов, что значительно меньше, чем в США. Типы вирусов, вызывающих заболевание, также различаются: так, в Центральной Европе оба типа ВПГ встречаются с одинаковой частотой, а в США преобладает тип 2 (70%).

Во время беременности следует принципиально различать редко встречающийся первичный генитальный герпес, который представляет значительную опасность для плода во время родов (инфицирование в 30–50% случаев), и более частый рецидивирующий генитальный герпес, риск для новорожденного при котором значительно ниже, особенно при наличии достаточного количества антител.



Рис. 8.8 Первичный генитальный герпес у 33-летней женщины с беременностью сроком 21 нед.

Генитальный герпес представляет опасность лишь для детей серонегативных беременных. Эти дети могут инфицироваться как непосредственно перед рождением при возникновении первичного генитального герпеса у матери, так и после родов, при передаче им вируса от персонала больницы или посетителей (*herpes labialis*), чему способствует отсутствие иммунной защиты со стороны матери.

Первичный генитальный герпес

Первичный генитальный герпес всегда сопровождается клинической симптоматикой (рис. 8.8). Однако патологические кожные элементы не всегда верно интерпретируются, что создает опасность в перинатальном периоде.

Выраженность симптомов отчасти зависит от серологического статуса пациентки. За исключением интранатального периода генитальный герпес

(даже первичный) представляет очень низкий риск для плода.

Инфицирование плода на ранних сроках беременности встречается очень редко (описаны лишь отдельные случаи) и, вероятно, происходит гематогенным путем. Принимая во внимание некоторое повышение частоты выкидышей в случае генитального герпеса на ранних сроках беременности, инфицирование плода, вероятно, приводит к его гибели, а не к формированию какого-либо дефекта у ребенка.

Синдром врожденного генитального герпеса не встречается.

Основной риск для плода представляет инфицирование во время родов при прохождении через инфицированный родовой канал. В данной ситуации вероятность возникновения инфекции у новорожденного достигает 50%. После излития околоплодных вод становится возможной передача инфекции восходящим путем, когда даже кесарево сечение (например, выполненное через 4 ч после этого) не позволяет предотвратить инфицирование плода.

Тяжелая неонатальная герпетическая инфекция встречается довольно редко. Согласно статистике, в США она наблюдается с частотой всего 1 на 7500 родов. В Европе тяжелая неонатальная герпетическая инфекция регистрируется значительно реже, частота этой инфекции составляет 1 случай на 25 000 родов. Благодаря доступности такого эффективного средства для лечения герпеса, как ацикловир, редкие случаи первичного генитального герпеса уже не представляют такой опасности во время беременности. Однако, как и при любой другой инфекции, важно своевременное начало лечебных или профилактических мероприятий.

При наличии у матери первичного генитального герпеса риск инфицирования для плода можно охарактеризовать следующим образом:

- ▶ <2% в I триместре беременности;
- ▶ примерно 10% в III триместре беременности;
- ▶ около 50% во время родов.

Рецидивирующий генитальный герпес

Рецидив генитального герпеса встречается намного чаще, чем первичный генитальный герпес. Так как заболевание нередко протекает бессимптомно, оно может быть не замечено пациенткой. Выделение герпес-вирусов может быть обнаружено лишь при культуральном исследовании материала из влагалища или шейки матки либо при помощи ПЦР.

Выделение вирусов во время беременности выявляется более чем у 10% женщин, имеющих подтвержденный рецидивирующий генитальный герпес.

Страной, наиболее эндемичной в отношении генитального герпеса (вызванного ВПГ типов 1 и 2), является Германия (20–30%). В связи с этим можно предположить, что примерно у 2% всех беременных женщин, проживающих в этой стране, на том или ином сроке беременности происходит выделение вирусов.

В соответствии с этими цифрами и согласно результатам исследования, проведенного Yeager (1984), 0,3% беременных женщин выделяют вирусы в родовую канал во время родов.

Вероятность развития инфекции у ребенка зависит от количества вирусных частиц, выделенных в родовой канал, и от титра антител у матери.

Yeager удалось показать, что герпетическая инфекция возникает только у тех детей, в сыворотке матерей которых отмечался очень низкий титр антител. Согласно данным Brown, инфицирование ребенка происходит в 5% случаев (в 1,2% случаев при кесаревом сечении и в 7,7% случаев при влагалищных родах), при этом лишь у 5–10% женщин, имеющих к моменту родов активную герпетическую инфекцию, происходит заражение ребенка.

При наличии у матери рецидивирующего генитального герпеса риск инфицирования ребенка можно охарактеризовать следующим образом:

- ▶ <0,1% в I триместре беременности;
- ▶ <1% в III триместре беременности;
- ▶ <5% во время родов.

Терапия во время беременности. Эксперименты на животных не показали тератогенного действия ацикловира при использовании его в нормальных дозировках. Опыт применения ацикловира для лечения герпетической инфекции у беременных женщин был зарегистрирован в международном реестре использования ацикловира при беременности. Согласно данным, предоставленным производителем препарата (на 30 июня 1997 г.), во всем мире 1060 беременных женщин получали терапию ацикловиrom и были обследованы. В соответствии с этими данными, прием ацикловира во время беременности не сопровождается увеличением риска пороков развития плода.

Тем не менее, беременность является относительным противопоказанием для терапии герпетической инфекции ацикловиrom, поэтому оценка возможного риска и предполагаемой пользы данной терапии, а также точная постановка диагноза считаются необходимыми. Лечение считается показанным лишь в следующих случаях:

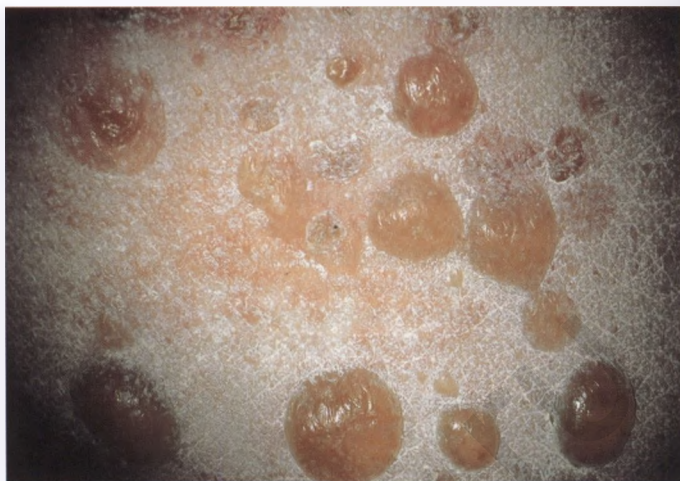
- ▶ Первичный генитальный герпес во время беременности.
- ▶ Профилактическое назначение ацикловира во время родов во избежание родоразрешения путем кесарева сечения.
- ▶ Тяжелый опоясывающий герпес во время беременности.

Из соображений безопасности ацикловиrom по возможности не следует назначать на ранних сроках беременности (1–14 нед.), так как к настоящему времени количество попавших под наблюдение пациентов, отвечающих соответствующим критериям, недостаточно для того, чтобы полностью исключить риск применения препарата.

Мероприятия при подозрении на генитальный герпес, возникшем за 2 нед. до родов:

- ▶ Подтверждение диагноза: идентификация вируса при вирусологическом исследовании (продолжительность — от 2 до 3 дней), обнаружение антигенов при помощи флуоресцентной

Рис. 8.9 Гестационный герпес у пациентки 30 лет с беременностью сроком 34 нед.



методики (от 1 до 2 ч), ELISA (5–6 ч) или, что лучше, при помощи ПЦР.

- ▶ Взятие образца крови для определения антител против генитального герпеса: с целью дифференцировки первичного и рецидивирующего генитального герпеса и для определения титра антител.
- ▶ При отрицательном результате серологического исследования для оценки степени защиты ребенка его следует повторить через 4 нед. (самое позднее — перед родами).
- ▶ При первичном генитальном герпесе: пероральный прием ацикловира (5 × 200 мг) в течение 5 дней, тщательный контроль состояния ребенка после его рождения.
- ▶ При рецидивирующем генитальном герпесе: ацикловир не назначается, необходимы психологическая поддержка, тщательный контроль состояния ребенка после его рождения.

Мероприятия, проводимые при генитальном герпесе, обнаруженном во время родов:

- ▶ При наличии явных, обширных герпетических поражений (в особенности при первичной инфекции) и отсутствии сведений об иммунном статусе: кесарево сечение оправдано лишь по прошествии не более чем 4 ч после излития околоплодных вод.

Проводятся терапия ацикловиром матери и профилактическая терапия ацикловиром новорожденного.

- ▶ При подтвержденном рецидивирующем генитальном герпесе и высоком титре антител: влагалищное родоразрешение возможно на фоне терапии ацикловиром у матери. Большое значение имеет тщательное наблюдение за новорожденным и назначение ему ацикловира при возникновении даже незначительной симптоматики.

Профилактика у новорожденных после родов при наличии у матери активной инфекции:

- ▶ Мазок из носоглотки.
- ▶ При низком титре антител у матери ребенку назначаются иммуноглобулины.
- ▶ Возможно проведение терапии ацикловиром.

Гестационный герпес

Это заболевание более правильно было бы называть гестационным пемфигоидом. Клиническая картина представлена кожными волдырями (рис. 8.9), которые возникают на различных участках тела и настолько отличаются от пузырьков, вызываемых вирусом простого герпеса, что ошибочный ди-

агноз вирусной герпетической инфекции в данном случае невозможен. Данное заболевание, возможно, имеет аутоиммунный характер и везикуло-буллезные элементы при нем могут отсутствовать. Используемые до сих пор методы диагностики, основанные на обнаружении отложений С3 вдоль базальной мембраны при гистологическом исследовании кожного биоптата, все больше замещаются методиками, направленными на выявлении антител против аутоантигена BP180 в сыворотке крови. Лечение заключается в назначении преднизолона в дозе 0,3–0,5 мг/кг массы тела.

Буллезный пемфигоид

(Дифференциальный диагноз: генитальный герпес, кандидоз, фолликулит).

Представляет собой редкое, клинически легкое иммунное заболевание, которое проявляется волдырями и не всегда легко диагностируется. Иногда оно может начинаться с области вульвы (рис. 8.10). Диагноз устанавливается при гистологическом исследовании биоптата и обнаружении иммунных комплексов в биопсированной ткани или сыворотке крови. Лечение состоит в назначении преднизолона или азатиоприна.



Рис. 8.10 Пемфигоид вульвы у 45-летней пациентки.

Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирус (ЦМВ) входит в число патогенных микроорганизмов, которые чаще всего передаются новорожденным. Это связано с тем, что у 10% беременных женщин с активной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) происходит выделение вируса в мочу и цервикальную слизь. К счастью, большинство случаев перинатальной инфекции протекает бессимптомно либо доброкачественно, редко вызывая повреждения плода. В то же время, инфекция плода может протекать тяжело и приводить к серьезным последствиям. В подобных случаях единственным возможным выходом является преры-

вание беременности. До сих пор не было предложено эффективного, хорошо переносимого средства для борьбы с этим вирусом.

Цитомегаловирусная инфекция передается половым путем.

Распространенность. Цитомегаловирусная инфекция является одной из самых частых инфекций, активно протекающих при беременности. Антитела против ЦМВ обнаруживаются у 50–60% взрослых людей, при этом вирус продолжает оставаться в их организме. Угнетение иммунной системы, имеющее место во время беременности, приводит к реактивации ЦМВИ у 20% женщин, являющихся носительницами ЦМВ.

Таким образом, вероятность обнаружения активной ЦМВИ составляет примерно 10% от общего числа беременных. Примерно 10% детей этих женщин будут инфицированы вирусом во время родов, что составит примерно 1% от общего числа новорожденных. В Германии ежегодно сообща-

ется о несколько большем, чем 20 случаев, частоте врожденной ЦМВИ.

Возбудитель. Цитомегаловирус принадлежит к группе герпес-вирусов. Это относительно крупный ДНК-вирус, имеющий липидную оболочку, что делает его крайне нестабильным. Описаны различные подтипы этого вируса.

Клиническая картина. Симптомы ЦМВИ неспецифичны; они включают: усталость, слабость, увеличение лимфатических узлов и, иногда, субфебрильную лихорадку. При нормальном состоянии иммунитета заболевание обычно протекает легко. У лиц с ослабленным иммунитетом, в том числе у плода, вирус может вызывать серьезные повреждения (гепатит, миокардит, энцефалит, слепоту). Помимо плодов в данную группу риска входят пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты (например, после пересадки почки), и особенно лица, страдающие СПИДом. Для последней категории пациентов реактивация вируса представляет серьезную угрозу.

Как и при других инфекциях, вызываемых герпес-вирусами, после перенесенного активного заболевания вирус не элиминируется, а персистирует в лимфатических узлах. Вследствие угнетения иммунной системы, которое развивается при беременности, вирус часто реактивируется. Как и во время первичной инфекции, обнаруживаются специфические IgM-антитела. Кроме того, ЦМВ экскретируется в мочу и нередко в цервикальную слизь.

Риск для ребенка. При возникновении у матери первичной ЦМВИ вирус обычно передается плоду гематогенным путем, а инфицирование может произойти на любом сроке беременности. Вероятность тяжелого поражения плода возрастает, если инфицирование происходит на более ранних сроках беременности.

При возникновении у матери первичной инфекции в I триместре беременности частота инфицирования плода составляет 10–20%. На более

поздних сроках беременности инфицирование, возможно, происходит чаще, хотя возникающие повреждения имеют меньшую тяжесть.

До 90% детей с врожденной ЦМВИ имеют последствия данного заболевания.

Как и в случае других инфекций, передача цитомегаловируса плоду реже происходит на ранних сроках беременности и чаще на поздних. При наличии признаков инфекции у плода, риск развития повреждений у него составляет примерно 20%. На ранних сроках беременности это может послужить основанием для ее прерывания.

В случае реактивации ЦМВИ во время беременности риск для плода значительно ниже 1%.

Основной проблемой при серодиагностике является трудность дифференцировки первичной и реактивированной инфекции, когда начальный тест показывает присутствие IgM-антител. Именно по этой причине анализ образца крови, полученного до беременности, имеет такое большое диагностическое значение.

Исследования с использованием современных методик указывают на то, что врожденная ЦМВИ, возникающая при наличии у матери анти-ЦМВ-антител до беременности, не может быть следствием реактивации вирусной инфекции, а скорее всего является результатом инфицирования матери другим типом ЦМВ во время беременности.

Типичным признаком врожденной ЦМВИ является гепатоспленомегалия, которая может быть обнаружена при ультразвуковом исследовании еще до родов, а также после родов.

Первичная ЦМВ-инфекция при беременности

Диагностика:

- ▶ Появление положительного титра антител (сероконверсия) (флуоресцентные методики, ELISA).
- ▶ Повышение титра IgG-антител в 4 раза.

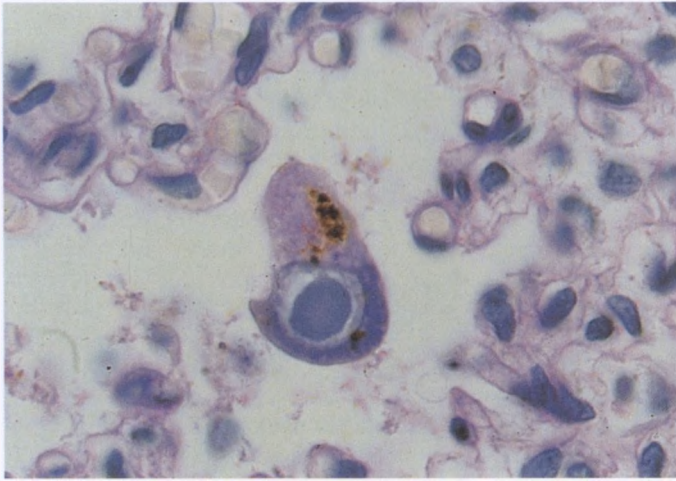


Рис. 8.11 Цитомегаловирусная инфекция. Ребенок погиб при сроке беременности 30 нед. В легких обнаружены типичные клетки типа «совиный глаз», что подтвердило диагноз. (Микрограмма предоставлена проф. N. Böhm, кафедра патологии, Университет Фрайбурга, Германия.)

Возможные диагностические признаки:

- ▶ Высокий титр IgM-антител (может быть повышен в случае реактивации).
- ▶ Большое количество частиц ЦМВ в моче; однако единственным четким доказательством первичной ЦМВИ является сероконверсия от отрицательного до положительного титра, указывающая на появление первых ЦМВ-специфичных антител.

Частота во время беременности. Менее 1%, вероятно, 0,1–0,3%.

Врожденная ЦМВ-инфекция

Это редкое, но тяжелое заболевание новорожденных передается гематогенным путем. В острой стадии заболевания у ребенка отмечаются гепатоспленомегалия, петехиальные кровоизлияния вследствие тромбоцитопении, повышение уровня трансаминаз, массивное выделение ЦМВ в мочу, выраженные гигантоклеточные воспалительные реакции в плаценте (вес которой может превышать 1000 г). Часто происходит поражение головного мозга (микроцефалия).

Инфекционный процесс может начаться еще во II или III триместре беременности. В этом случае гепатоспленомегалия и асцит могут быть обнару-

жены при УЗИ. Также были описаны случаи водянки плода. Инфекция может привести к внутриутробной гибели плода; в этом случае при гистологическом исследовании различных органов будут обнаружены типичные клетки типа «совиный глаз» (рис. 8.11).

У этих пациентов досрочное родоразрешение путем кесарева сечения не дает никаких преимуществ и сопряжено с одними лишь недостатками.

Если инфекция возникла при более ранних сроках беременности, то ко времени родов или, что чаще, преждевременных родов она уже могла разрешиться и после родов будут обнаружены такие серьезные нарушения, как, например, микроцефалия и задержка развития головного мозга. Прогноз для таких детей умеренно неблагоприятный или плохой.

Частота. В Германии частота врожденной ЦМВИ за последние годы составляла примерно 25 случаев в год. В связи с тем, что кроме прерывания беременности малого срока какие-либо другие мероприятия не проводятся, врожденная ЦМВИ для ребенка обычно заканчивается трагично.

Профилактика. Беременные женщины должны избегать посещения мест, где они могут быть инфицированы ЦМВ, в особенности при отсутствии у них антител против этого вируса. К таким

местам относят отделения диализа, трансплантации, педиатрические отделения. При общении с детьми (дневные ясли, детские сады) следует избегать прямого контакта с мочой. Эффективной вакцины до настоящего времени предложено не было.

Мероприятия, проводимые в случае предполагаемой или подтвержденной первичной ЦМВ-инфекции в I триместре. Вероятность внутриутробного инфицирования плода в данном случае составляет всего около 20%. Инфекция может быть подтверждена (или исключена) по наличию (или отсутствию) ЦМВ в амниотической жидкости, в которую вирус выделяется с мочой плода. В прошлом обнаружение вируса в амниотической жидкости производилось с использованием культуральных методов; в настоящее время вирус обнаруживается при помощи ПЦР.

Проведение пункции пуповины для забора крови с целью обнаружения IgM-антител возможно начиная с 20–22 нед. беременности, однако исследование сопряжено с трудностями, а необходимость его сомнительна.

При отрицательных результатах ПЦР и теста на определение ЦМВ-специфичных антител женщине сообщают о возможности сохранения беременности, так как вероятность врожденной ЦМВИ в данной ситуации крайне мала.

Реактивация ЦМВ-инфекции во время беременности

Риск для плода. У 20% женщин, ранее перенесших ЦМВИ, во время беременности может произойти реактивация латентной инфекции либо первичная инфекция все еще будет сохранять активность. Почти у 50% беременных женщин в организме имеется ЦМВ и почти у 10% из них отмечаются активная ЦМВИ с определяемым уровнем IgM-антител и выделение ЦМВ в мочу.

Примерно 10% детей этих женщин инфицируются вирусом во время ро-

дов, что означает, что ЦМВ-инфекция возникает в родах примерно у 1% всех детей. Клинические признаки ЦМВ-инфекции возникают лишь у 10% инфицированных детей, что соответствует 1 из 1000 новорожденных. При интранатальном инфицировании отдаленные последствия встречаются намного реже и носят значительно менее тяжелый характер, чем последствия врожденной ЦМВИ, возникшей вследствие первичной ЦМВИ у матери.

Признаками реактивации ЦМВИ во время беременности являются:

- ▶ Обнаружение ЦМВ-специфичных IgM-антител в сыворотке матери.
- ▶ Отсутствие увеличения имеющегося титра IgG-антител или незначительное повышение этого титра.
- ▶ Отсутствие выделения ЦМВ с мочой либо выделение незначительного количества вируса.
- ▶ Отсутствие клинической симптоматики.
- ▶ Обнаружение ЦМВ-специфичных IgM-антител при подтвержденном титре IgG-антител, имевшемся до беременности.

Персистенция ЦМВ-специфичных IgM-антител и реализация репродуктивной функции

Если антитела против ЦМВ имелись до начала беременности, они способны обеспечить относительно высокий уровень защиты от врожденной инфекции, приобретенной путем гематогенного инфицирования. Однако потенциальный риск для плода все же остается, так как мать может быть инфицирована другим типом ЦМВ.

В связи с малой степенью риска беременности таким женщинам не противопоказана. Последующий серологический контроль не требуется, так как он не дает новой информации и не имеет диагностического значения. Исключение составляют случаи возникновения клинических проявлений у матери при аномальной ультразвуковой картине плода.



Рис. 8.12 Ветряная оспа у 34-летней пациентки со сроком беременности 32 нед. Ребенок родился здоровым.

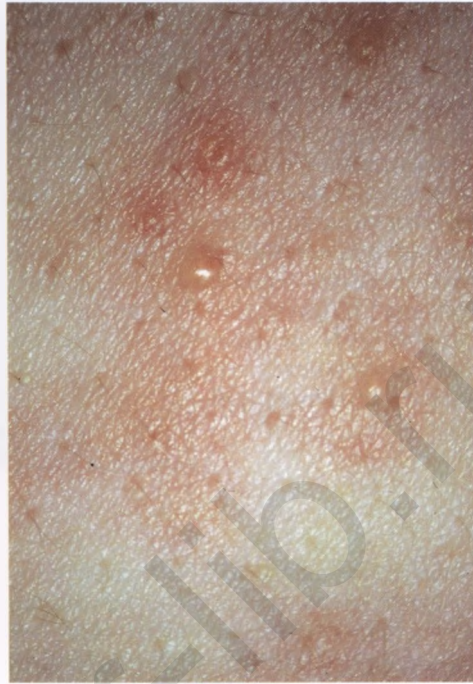


Рис. 8.13 Ветряная оспа у пациентки 26 лет, возникшая при сроке беременности 24 нед. Пузырьки заметны лишь при кольпоскопическом исследовании.

Ветряная оспа

Ветряную оспу, с учетом всех ее осложнений, нельзя считать безопасным заболеванием. Ветряная оспа принимает тяжелое течение у 16% больных, а у 6% из них приводит к осложнениям. Так как данная инфекция характеризуется высокой контагиозностью, в большинстве случаев она возникает в дошкольном возрасте. Во время беременности ветряная оспа возникает редко (рис. 8.12), так как у 90–95% взрослых людей имеются антитела против вируса опоясывающего герпеса (*varicella-zoster virus*). Как и в случае любой другой вирусной инфекции, возникновение ветряной оспы во время беременности является опасной ситуацией.

На ранних сроках беременности передача вируса плоду происходит примерно в 20% случаев, а в конце беременности вероятность передачи вируса достигает 80%. Тем не менее, риск

поражения плода невысок и существует лишь в первой половине беременности, составляя около 2%.

Частота. Частота возникновения ветряной оспы во время беременности составляет 0,1–0,5%.

Возбудитель. Вирус опоясывающего герпеса (*varicella-zoster virus*) принадлежит к группе герпес-вирусов, все представители которой обычно персистируют в организме хозяина.

Клиническая картина. Ветряная оспа характеризуется экзантематозной сыпью и симптоматикой, которая не всегда специфична, что не позволяет полагаться на анамнестические данные и клиническую картину при постановке диагноза. Типичным для данного заболевания является одновременное присутствие мелких пузырьков, узелков и корочек (картина «звез-

дно неба»), которые являются последствием расчесов. На начальных стадиях заболевания пузырьки могут быть настолько невыраженными, что обнаруживаются лишь при помощи кольпоскопии (рис. 8.13), вследствие чего экзантематозная сыпь может быть расценена неправильно. В данной ситуации правильный диагноз ставится на основании серологического исследования, которое при изначально отрицательных результатах показывает либо положительный титр антител, либо присутствие IgM-антител.

Синдром врожденной ветряной оспы

Поражение плода при ветряной оспе у матери наблюдается редко, возникая до 20 нед. беременности с частотой примерно 2%. До настоящего времени имеются сведения о 1739 случаях врожденной ветряной оспы (Enders, 1988).

Прерывание беременности не всегда оправдано, так как частота поражения плода при активной инфекции у матери достаточно мала, даже в I триместре беременности. Возможность прерывания беременности следует обсуждать с пациенткой лишь при обнаружении признаков поражения плода (табл. 8.5).

Ветряная оспа у матери в перинатальном периоде

Наиболее опасной представляется ветряная оспа, возникающая во время родоразрешения. В данном случае высокая вероятность возникновения тяжелого заболевания у новорожденного с высокой летальностью. В описанных ситуациях около 20% новорожденных инфицируются еще внутриутробно. В настоящее время, при соблюдении адекватных мер предосторожности, риск заболевания или повреждения плода мал, даже при возникновении ветряной оспы во время родов. Согласно современным взглядам, отсрочка спонтанных родов в случае воз-

никновения ветряной оспы является неоправданной.

Риск для плода. При появлении у матери специфической для ветряной оспы экзантемы в период между 4 днями до родов и 3 днями после родов у ребенка может развиваться крайне тяжелая форма ветряной оспы. Риск составляет около 8%.

Несмотря на то, что инфицирование ребенка могло произойти внутриутробно, у матери еще не выработались защитные антитела, которые могли бы быть переданы ребенку до родов.

Терапия. В связи с тем, что у этих детей заболевание проявляется лишь через 9–10 дней, во время родоразрешения они должны получить иммуноглобулин ветряной оспы с целью замещения отсутствующих материнских антител (varicella-zoster иммуноглобулин, VZIG; 1 мл). Помимо этого для лечения ветряной оспы может применяться ацикловир, хотя последний должен использоваться в высоких дозах.

Мероприятия при ветряной оспе во время беременности и после родов:

- ▶ Ветряная оспа, возникшая в период с I триместра беременности до 6 дней, предшествующих родам: не требует никакого вмешательства помимо психологической поддержки беременной пациентки.
- ▶ Ветряная оспа, возникшая за 4–5 дней до родов: ни подавление, ни стимуляция родов не проводятся, возможно назначение ацикловира внутрь (5 × 800 мг) перед родами (см. ниже).

Таблица 8.5 Проявления синдрома врожденной ветряной оспы (Enders, 1988)

Симптомы	Частота
Кожные элементы (шрамы, рубцы, язвочки)	100%
Скелетные аномалии/гипоплазия конечностей	86%
Поражение глаз (катаракта, синдром Горнера)	64%
Неврологические нарушения (спазмы, задержка нервно-психического развития)	42%
Хориоретинит	41%
Атрофия головного мозга	29%
Летальность	47%



Рис. 8.14 Родильница – больная ветряной оспой со своим двухдневным новорожденным. Экзантема появилась у матери за 3 дня до родов.

- ▶ Ветряная оспа, возникшая во время родов и до 3 дней после них:
 - ребенку назначается иммуноглобулин ветряной оспы;
 - грудное вскармливание разрешено;
 - тщательное наблюдение за новорожденным;
 - назначение ацикловира в/в при появлении первых признаков заболевания.

Назначение гипериммунного глобулина беременным женщинам с видимой экзантемой является бессмысленным, так как вирусемия, а следовательно и возможное инфицирование плода, развивается за несколько дней до этого.

Как показано на рисунке 8.14, даже при активной ветряной оспе у матери и ее неосторожном контакте с ребенком инфицирование последнего происходит не всегда (ребенок получил varicella zoster-специфический иммуноглобулин – VZIG).

Мероприятия при контакте с больным ветряной оспой во время беременности:

- ▶ Определение иммунного статуса у всех беременных женщин с целью подтверждения иммунитета против ветряной оспы (при наличии антител) или проведения соответствующих мероприятий (при отсутствии антител).
- ▶ При отсутствии антител и давности контакта менее 4 дней женщинам

со сроком беременности до 20 нед. назначается VZIG (0,3 мл/кг массы тела). Препарат препятствует возникновению инфекции почти у 50% этих пациенток.

- ▶ При отсутствии антител и давности контакта не более 3 дней возможна активная вакцинация беременных. Через 4 нед. рекомендуется провести контроль титра антител.
- ▶ При отсутствии антител и давности контакта 9 дней у пациенток с высоким риском возникновения ветряной оспы возможно использование ацикловира (5 × 800 мг), хотя требуемые дозы ацикловира небезопасны для использования во время беременности.

Профилактика при отсутствии иммунитета против ветряной оспы. Согласно рекомендациям STICKO (Постоянная комиссия по вакцинации) проводится вакцинация живой вакциной (Варилрикс, Варивакс) до наступления беременности. В Германии рекомендации по обязательной вакцинации всех детей пока не приняты.

Опоясывающий герпес (опоясывающий лишай)

Патогенез и риск для ребенка. Опоясывающий герпес обычно представляет собой локальную реактивацию

вируса ветряной оспы в пораженном им невротоме, при этом уровень антител в крови, как правило, повышен. Так как вирус ветряной оспы сам по себе представляет лишь минимальную опасность, какой-либо ощутимый риск при опоясывающем герпесе отсутствует. Ни во время беременности, ни в послеродовом периоде не требуется каких-либо специальных мер предосторожности или ограничения.

В редких случаях во время беременности может возникать генерализованный опоясывающий герпес (рис. 8.15). В связи с возникающей интенсивной болью рекомендуют назначение ацикловира (5 × 800 мг), что приводит к быстрому купированию болевого синдрома и обратному развитию заболевания.

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (инфекционный мононуклеоз, мультиглангулярный аденоз, болезнь Пфайфера)

Патогенез и клиническая картина. Острая инфекция характеризуется фебрильной лихорадкой, болью в горле и генерализованной лимфаденопатией.

Примерно у 60–90% взрослых людей имеются антитела против вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). Как и в случае с остальными герпес-вирусными инфекциями, инфекция, вызываемая ВЭБ, у большинства пациентов приводит к персистенции вируса в В-лимфоцитах. Поэтому при беременности возможна реактивация этой инфекции.

До настоящего времени было мало известно об инфекционном мононуклеозе при беременности. В литературе описаны лишь несколько документально плохо подтвержденных случаев поражения детей при этой инфекции. Следует также отметить, что по вопросам инфекций, вызванных ВЭБ у беременных, было проведено очень мало научных исследований.



Рис. 8.15 Генерализованный опоясывающий герпес у 22-летней пациентки с беременностью сроком 29 нед.

Риск для ребенка. В настоящее время можно сказать лишь то, что инфицирование ВЭБ во время беременности представляет очень малый риск для плода. Учитывая отсутствие доступных средств профилактики и лечения этой инфекции и неоправданность прерывания беременности, возникновение инфекции, вызванной ВЭБ, у беременных не требует каких-либо мероприятий.

Диагностика. Обнаружение в сыворотке крови IgG-, IgM- или IgA-антител против ранних и поздних антигенов осуществляется при помощи флуоресцентных или других доступных методов серодиагностики.

Терапия. Средства для лечения этого заболевания не разработаны.

Специальных мер предосторожности во время беременности не требуется. Подлежащие наблюдению беременные должны направляться в инфекционные стационары.

Инфекции, вызванные вирусом герпеса человека 6-го типа _____

Возбудитель, патогенез и клиническая картина. Этот вирус был обнаружен в 1986 г. в клетках ВИЧ-инфицированных пациентов. Как и ВИЧ, он преимущественно поражает CD4- и В-лимфоциты, а также глиальные клетки. Именно этот вирус вызывает внезапную экзантему (exanthema subitum, трехдневная лихорадка, младенческая розеола, шестая болезнь) и считается причиной синдрома хронической постинфекционной слабости. Распространенность инфекции среди взрослых составляет 50–80%.

Риск для ребенка. До настоящего времени риск для ребенка не установлен.

Диагностика. Иммунофлуоресцентная методика, ELISA.

Корь _____

Возбудитель и частота. Возбудитель кори является парамиксовирусом из рода *Morbillivirus*. Во время беременности корь возникает крайне редко, так как почти 98% взрослых имеют антитела против вируса кори.

Клиническая картина. Корь представляет собой высококонтагиозное острое инфекционное заболевание, проявляющееся лихорадкой, кашлем, конъюнктивитом и пятнисто-папулезной экзантемой. Симптомом продромальной стадии кори является экзантема полости рта (пятна Коплика). По тяжести коревая инфекция, протекающая во время беременности, не отличается от инфекции детского возраста.

Риск для ребенка. Случаи врожденной кори не регистрировались. Возможность поражения ребенка в связи с коревой инфекцией осталась неподтвержденной.

Также не было установлено, связаны ли с корью случаи выкидышей,

мертворождения или преждевременных родов, наблюдавшиеся на фоне этой инфекции.

Тяжелая неонатальная корь может развиться лишь в случае возникновения у матери кори во время родов. В этом случае новорожденному сразу после родов должен быть введен специфический иммуноглобулин.

Диагностика:

- ▶ **Серодиагностика (ELISA).** Присутствие IgG-антител указывает на иммунитет, сформировавшийся после перенесенной коревой инфекции или вакцинации. Признаками свежей коревой инфекции являются сероконверсия (изменение результата теста на IgG-антитела с отрицательного на положительный) и наличие IgM-антител.
- ▶ **Обнаружение возбудителя** возможно при помощи ПЦР, однако данное исследование не является стандартной диагностической процедурой при кори.

В случае контакта беременной женщины с больным корью следует определить ее иммунный статус. Подтверждение противокоревого иммунитета позволит гарантировать, что пациентка уже не заболит корью.

Свинка (эпидемический паротит) _____

Возбудитель. Возбудителем свинки является парамиксовирус из рода *Rubulavirus*.

Клиническая картина. Это острое инфекционное заболевание, характеризующееся умеренной лихорадкой и болезненным увеличением слюнных желез, особенно околоушных.

Риск для ребенка. Среди взрослых людей число лиц, переболевших свинкой, очень высоко и составляет около 95%, поэтому во время беременности эпидемический паротит возникает редко.

До настоящего времени не наблюдалось ни типичного синдрома врожденного эпидемического паротита, ни повышения частоты поражения плода при возникновении заболевания во время беременности. В связи с этим можно сказать, что для беременных свинок не представляет опасности.

Если мать была больна свинкой во время родов, для снижения риска тяжелого неонатального эпидемического паротита у новорожденного сразу после родов ему может быть назначена противопаротитная гипериммунная сыворотка. При контакте с больным свинкой во время беременности для успокоения женщины может быть проведено определение иммунного статуса с подтверждением наличия противопаротитных антител.

Осложнения. У 20% лиц мужского пола, достигших половой зрелости, после перенесенной свинки развивается орхит, который может привести к бесплодию. В то же время, неизвестно, может ли оофорит, возникающий при свинке у женщин, стать у них причиной бесплодия.

Диагностика:

Серодиагностика. Иммунный статус определяется при помощи методики ELISA. Альтернативным методом диагностики является обнаружение IgM-антител.

Инфекции, вызываемые энтеровирусами (полиовирусы, коксакивирусы, эховирусы) —

Распространенность. Благодаря вакцинации инфекции, вызываемые полиовирусами, встречаются крайне редко. В противоположность этому инфекции, связанные с коксакивирусами и эховирусами, встречаются довольно часто, особенно в жаркие летние месяцы; иногда эти инфекции могут вызывать экзантему. Их осложнениями являются энцефалит, нарушения сердечного ритма и сахарный диабет.

Риск для ребенка. Отдельные случаи внутриутробного поражения плода предположительно связывались с эховирусной или коксакивирусной инфекцией, однако ни один из случаев не был подтвержден.

Тем не менее, при передаче вируса от матери во время родов либо от персонала больницы в первые дни жизни у ребенка может развиваться тяжелый менингоэнцефалит или миокардит, иногда даже с летальным исходом. Также описаны отдельные случаи эпидемического возникновения этих инфекций в отделениях новорожденных.

Диагностика. Выделение вируса путем культурального исследования, желательно из каловых масс. Серодиагностика в данном случае не имеет клинического значения.

Терапия. При возникновении эпидемии в отделении новорожденных назначается специфический гипериммунный сывороточный глобулин, в остальных случаях терапия носит симптоматический характер.

Ротавирусная инфекция —

Ротавирусы являются основными возбудителями диареи новорожденных.

Диагностика. Обнаружение вируса в кале посредством:

- ▶ электронной микроскопии;
- ▶ реакции твердофазной агрегации эритроцитов;
- ▶ тонкослойной иммунодиагностики.

Терапия. Лечение носит исключительно симптоматический характер. Подавление репликации вирусов пока не представляется возможным.

Гепатиты —

В настоящее время мы различаем по меньшей мере шесть различных форм вирусного гепатита. Из них особого внимания со стороны акушеров

Таблица 8.6 Типы гепатита, возникающего во время беременности

Гепатит/ возбудитель	Геном вируса	Пути передачи	Инкубационный период, дни	Беременность	Осложнения	Профилактика
A (ВГА, пикорнавирус)	РНК	Фекально- оральный	11–14	Влияние неизвестно	Молниеносный гепатит	Вакцинация
B (ВГВ, гепаднавирус)	ДНК	Парентеральный, половой, перинатальный	40–180	Хронический гепатит у ребенка	Хронический гепатит, цирроз печени, карцинома печени	Вакцинация
C (ВГС, флавиивирус)	РНК	Парентеральный, возможно, поло- вой	3–140	Влияние неизвестно	Хронический гепатит, цирроз печени, карцинома печени	Иммунопрофи- лактика невоз- можна
D (ВГД)	Неполная РНК	Парентеральный, перинатальный	21–49	Влияние неизвестно	Хронический гепатит	То же, что для гепатита В
E (ВГЕ)	РНК	Через воду, возможно, фекально- оральный (Азия, Африка)	20–65	Особенно опасен	Летальность у беременных женщин составляет 10–20%	Отсутствует

заслуживает гепатит В. Основные формы вирусного гепатита у беременных представлены в таблице 8.6.

Гепатит А

Возбудитель и путь передачи. Гепатит А вызывается стабильным РНК-вирусом (рис. 1.1, с. 17) и передается фекально-оральным путем. Инфицирование возможно при употреблении зараженной пищи, в частности моллюсков и ракообразных, а также воды, загрязненной фекалиями, особенно при поездке в страны, эндемичные по этой инфекции (Африка, Азия, Центральная и Южная Америка).

Распространенность. Заболевание возникает лишь у 10% детей младшего возраста (до 5 лет) в противоположность 70–80% взрослых. В индустриально развитых странах Западной и Восточной Европы и в Северной Америке эндемичный вирусный гепатит встречается редко (10–20% взрослых), тогда как в развивающихся странах Африки и Азии, а также в Южной Америке, в силу неблагоприятных гигиенических условий, распространенность этой инфекции достигает 90%.

Клиническая картина. По клиническим проявлениям вирусный гепатит А не отличается от других форм вирусного гепатита. После периода неспецифических продромальных явлений, который длится несколько дней, развиваются следующие симптомы: желтуха, потемнение мочи, осветление кала, которые обычно сопровождаются общим недомоганием и иногда лихорадкой.

Данные симптомы исчезают через 4–6 нед. Заболевание редко принимает тяжелое течение (<0,1%); хронический вирусный гепатит А не встречается, хотя в отдельных случаях заболевание может протекать в течение нескольких месяцев.

Риск для ребенка. Инфицирование ребенка вирусом гепатита А может произойти уже внутриутробно.

Так, в одном случае возникновения активного вирусного гепатита А во время беременности у плода были обнаружены транзиторная гепатомегалия и асцит. Ребенок родился здоровым.

До настоящего времени не было описано случаев повреждения плода вследствие инфицирования вирусом гепатита А. Тем не менее, при контак-

те беременной с большим вирусным гепатитом А рекомендуется назначение специфического иммуноглобулина.

Диагностика:

- ▶ Обнаружение вируса в кале с использованием иммунологических методов или ПЦР (последняя не является стандартной процедурой).
- ▶ Обнаружение антител в сыворотке крови: четырехкратное повышение титра IgG-антител (ELISA), обнаружение IgM-антител (ELISA).

Терапия. Лечение носит симптоматический характер. В настоящее время угнетение репликации вируса невозможно.

Профилактика. Активная вакцинация инактивированным вирусом гепатита А. Трехкратная вакцинация (повторные инъекции проводятся через 4 нед. и через 6–12 мес.) обеспечивает защиту на 5–10 лет. Также доступна комбинированная вакцина против вирусов гепатита А и В. Стандартный иммуноглобулин (5–10 мл в/м) дает иммунитет продолжительностью 3–12 нед. (период полувыведения антител составляет 3 нед.).

Гепатит В

Гепатит В является заболеванием, передающимся половым путем. Возникновение этого заболевания и, следовательно, многих его последствий, может быть предотвращено путем вакцинации. В Германии, вследствие высокого риска хронического вирусного гепатита у новорожденных, скрининг на гепатит В является обязательным компонентом пренатальных мероприятий.

Возбудитель. Возбудителем заболевания является ДНК-вирус с относительно нестабильной оболочкой. Вирус имеет собственную ДНК-полимеразу. Наиболее важными антигенами являются HBsAg, HBeAg и HBcAg.

Распространенность. В Германии, антитела к HBcAg имеются примерно у 5–10% взрослого населения, в странах Средиземноморья этот показатель увеличивается до 10–30%, а в странах Африки и Азии достигает 70–90%.

Вирулентными носителями HBsAg в Германии является 0,5–1% населения, в странах Средиземноморья – 2–10%, а в странах Африки и Азии – 10–20%. Риск передачи вируса определяется по присутствию в крови антигенов (HBsAg или HBeAg); в настоящее время благодаря использованию методики ПЦР возможно обнаружение вирусной ДНК, присутствие которой также будет являться признаком вирулентности.

Инкубационный период. Составляет от 40 до 180 дней.

Клиническая картина. Гепатит В часто протекает без клинических проявлений. Заболевание начинается с нечеткой абдоминальной симптоматики, затем возникают лихорадка, экзантема, боли в суставах, а затем желтуха. Заболевание продолжается в течение нескольких недель, при этом персистенция инфекции имеет место у 10–90% пациентов (в зависимости от возраста).

Стали известны случаи крайне выраженной вирусной репликации, когда вирус выделялся даже с потом, при этом больной не чувствовал никакого недомогания или вообще не знал, что он инфицирован. Подобные лица представляют большую опасность для окружающих в плане инфицирования, поэтому не должны допускаться к работе в здравоохранении. Своевременная вакцинация позволяет избежать возникновения подобной ситуации.

Диагностика. В случае вирусного гепатита В следует дифференцировать между собой антиген поверхностного белка оболочки вируса (HBsAg), антиген белка ядра (HBeAg) и антиген белка HBe (HBeAg); обнаружение последнего указывает на высокую вирулентность, хотя его функция до сих пор неизвестна:

- ▶ анти-НВс-антитела являются лучшими маркерами ранее перенесенного вирусного гепатита В;
- ▶ анти-НВс-антитела указывают на активную инфекцию. Они выявляются также после вакцинации, в случае отсутствия анти-НВс-антитела;
- ▶ НВс-антиген указывает на то, что репликация вируса продолжается и активность инфекции сохранена;
- ▶ НВе-антиген является признаком тяжелой формы активной инфекции.

Диагноз острого гепатита В устанавливается серологически, путем выявления анти-НВс-IgM-антител.

Анти-НВс-антитела могут быть обнаружены лишь через 3–6 нед. после начала инфекции. Они отсутствуют у хронических носителей НВс-антигена.

После вакцинации обнаруживаются только анти-НВс-антитела. В вакцине содержится только НВсAg, так как НВсAg и НВеAg не создают защиты от реинфекции.

Анти-НВс-IgG-антитела указывают на перенесенный ранее вирусный гепатит В. Если у этих пациентов также обнаруживается НВсAg, однако анти-НВс-антитела отсутствуют, они являются вирулентными хроническими носителями НВс-антигена.

Риск для ребенка. Существует два возможных пути инфицирования:

1. Внутриутробная гематогенная передача вируса при остром вирусном гепатите В у матери. Как при большинстве вирусных инфекций, риск передачи вируса плоду составляет 10–20% в I триместре беременности и 80–90% в III триместре. Результат инфицирования – врожденная инфекция, которая, однако, встречается редко. Синдром врожденного гепатита В до настоящего времени не встречался.
2. Передача вируса в перинатальном периоде вследствие выделения его у матерей, являющихся бессимптомными вирусоносителями. Этот путь передачи инфекции является самым частым. Предотвращению

инфицирования новорожденных в большинстве случаев способствует их немедленная вакцинация.

В случае перинатального инфицирования заболевание принимает хроническое течение более чем у 90% новорожденных. Заболевание можно предотвратить, в связи с чем скрининг на гепатит В во время беременности приобретает особую важность. Учитывая преимущественно половой путь передачи инфекции у взрослых людей, вероятность реализации которого в группах риска возрастает лишь незначительно, в практику был введен обязательный скрининг всех беременных.

Если у новорожденных вирусный гепатит В принимает хроническое течение, он может привести к циррозу печени (около 20%) или гепатоме (около 5%) уже через 10–30 лет. В отдельных случаях молниеносный гепатит В может привести к летальному исходу через 4–5 мес.

Для сравнения: лишь у 10% инфицированных взрослых вирусный гепатит В переходит в хроническую персистентную форму, на конечной стадии которой могут развиваться упомянутые выше поздние осложнения.

Тактика при выявлении НВс-антигена во время беременности:

- ▶ Дополнительно, с целью оценки тяжести инфекции, проводятся исследование для выявления НВе-антигена и определение показателей функции печени.
- ▶ Обследование полового партнера и, в зависимости от его иммунного статуса и клинической картины, его вакцинация или терапия (интерфероном).
- ▶ Комбинированная вакцинация новорожденных сразу после рождения: пассивная вакцина против вируса гепатита В (1 мл гипериммуноглобулина гепатита В в течение 12 ч после родов) и первая доза активной вакцины против гепатита В. Через 4 нед., а затем через год вводятся вторая и третья дозы. При проведении этих мероприятий частота ви-

русного гепатита В у детей может быть снижена на 80–90%.

- ▶ Результат тестирования на HBsAg должен быть занесен в медицинскую карту родильницы, так как в противном случае ребенку будет проведена только активная вакцинация.
- ▶ После вакцинации против гепатита В грудное вскармливание разрешено.

Скрининг во время беременности и тактика во время родов

С 1993 г. в Германии введен обязательный скрининг. Его целью является выявление HBsAg после 32 нед. беременности. Всем детям HBsAg-положительных матерей сразу после родов проводится комбинированная вакцинация. К сожалению, информация о статусе HBsAg отсутствует почти у 20% рожаящих женщин. Дети этих женщин вакцинируются в течение 12 ч после рождения. Если последующие тесты показали наличие у матери HBsAg, то в течение 7 дней ребенку вводится бустерная (усиленная) доза пассивной вакцины. В отношении женщин, серопозитивных только в отношении HbsAg, особых мер предосторожности не требуется, так как риск передачи вируса от них очень мал: инфицированию подвергаются дети лишь 10% этих женщин. Беременные, серопозитивные также в отношении HBeAg, представляют значительную опасность для окружающих, особенно во время родов и раннего послеродового периода: инфицированию подвергается около 90% новорожденных. В данной ситуации крайне важным является соблюдение правил личной гигиены, чему способствует отдельная ванная комната.

Гепатит С

Возбудитель и путь передачи. Основным возбудителем этого заболевания, которое ранее называлось «гепатит ни А, ни В», является вирус гепатита С (ВГС). Это умеренно стабильный РНК-вирус, принадлежащий к роду флавириусов и имеющий липидную

оболочку. Известно несколько подтипов этого вируса, встречаемость которых варьирует в различных регионах. Инфекция, вызванная вирусами генотипов 2 и 3, характеризуется более благоприятным прогнозом.

Передача вирусов осуществляется через кровь, хотя после введения в практику здравоохранения Германии обязательного общего тестирования препаратов крови в 1990 г. последние считаются достаточно безопасными. Половой и перинатальный пути передачи имеют меньшее значение, вероятность их реализации зависит от количества вирусных частиц в крови.

Передача вируса с материнским молоком происходит крайне редко (<1%). Enders и Braun (2000) обнаружили РНК ВГС лишь в 1 из 150 образцов грудного молока ВГС-инфицированных женщин, несмотря на то, что у некоторых пациенток вирусная нагрузка была довольно высока.

Распространенность. Заболеваемость вирусным гепатитом С в Германии составляет 0,6%. Заболевание возникает в основном у инъекционных наркоманов (около 90% из них ВГС-положительны) и пациентов гемодиализа (около 10% из них имеют вирусный гепатит С).

Диагностика:

- ▶ Серодиагностика.
- ▶ ПЦР, особенно для определения вирусной нагрузки в крови.

Клиническая картина. Заболевание протекает легко и нередко без желтухи. Тем не менее, хроническое воспаление печени развивается более чем у 60% этих пациентов. Отдаленными последствиями этого воспаления могут быть цирроз печени или даже гепатома, которые примерно у 20% пациентов появляются через 40 лет, а у 10% – уже через 20 лет. Смертность составляет 1–4%. Заболевание прогрессирует быстрее в случае коинфицирования ВИЧ или ВГВ либо при употреблении больших количеств алкоголя; у этих пациентов цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома развиваются значительно раньше.

Терапия. До настоящего времени терапия состояла из назначения рекомбинантного α -интерферона. У 40% пациентов, получавших такую терапию, уровень печеночных маркеров нормализовался. До сих пор не установлено, дает ли какие-либо преимущества комбинация интерферона с цитостатиками, например с рибавирином.

Риск для плода во время родов и при грудном вскармливании. До сих пор мало известно как о риске этой инфекции для плода или новорожденного, так и о том, какое влияние оказывает сама беременность на течение вирусного гепатита С. Исследования показали, что риск передачи вируса ребенку во время родов составляет 3–7%, хотя следует принимать во внимание то, что большая часть этих данных была получена у ВИЧ-инфицированных беременных пациенток, у которых риск в любом случае выше.

В целом, риск для ребенка невелик, а имеющихся в настоящее время данных недостаточно для каких-либо рекомендаций. Такая же ситуация сложилась и с вопросом грудного вскармливания. У женщин с высокой вирусной нагрузкой родам через естественные родовые пути иногда следует предпочесть кесарево сечение, однако право выбора остается за родителями, которых информируют о клинических обстоятельствах и статистическом риске.

Обнаружение РНК ВГС в пуповинной крови не обязательно указывает на то, что новорожденный будет инфицирован, однако положительный результат теста на РНК ВГС, полученный через 3 мес. после родов, либо антитела против ВГС, обнаруженные через 12 мес. уже являются признаком инфекции.

Гепатит D

Это заболевание вызывается неполноценным вирусом (ВГD) и возникает только в комбинации с вирусным гепатитом В.

Гепатит E

Геном вируса гепатита E (ВГЕ) представлен одноцепочечной РНК. Заболевание часто встречается в тропических и субтропических странах, откуда его возбудитель периодически завозится в среднюю полосу. Диагностика этого заболевания стала возможной лишь в последние годы и проводится в специализированных лабораториях; диагноз ставится при обнаружении РНК с использованием ПЦР или при обнаружении антител. По клиническим проявлениям гепатит E напоминает гепатит А, заболевание передается фекально-оральным путем от животных или с питьевой водой.

В отличие от других форм вирусного гепатита, вирусный гепатит E особенно опасен для беременных женщин и их детей. Согласно имеющимся данным, материнская смертность в I триместре беременности может достигать 20%, также описывается повышение частоты прерывания беременности на ранних сроках.

Хронические формы заболевания неизвестны, терапии не существует.

Гепатит G

Вызывается вирусом, который был выделен лишь недавно. Он принадлежит к группе флавивирусов и имеет некоторое родство с вирусом гепатита С. В противоположность последнему вирус гепатита G не вызывает клинически распознаваемой хронической формы заболевания. Примерно 1–2% здоровых доноров крови являются носителями этого вируса; среди лиц, больных гемофилией, регулярно получающих донорскую кровь, доля носителей составляет 10–20%.

Как и ВИЧ, вирус гепатита G (ВГG) инфицирует лимфоциты, однако размножается он очень медленно. Исходя из этого одним из объяснений защитного эффекта ВГG от ВИЧ-инфекции может быть трудность взаимного существования двух вирусов в лимфоцитах. С другой стороны, ВГG

может угнетать некоторые цитокины либо поражать ряд цитокиновых рецепторов на поверхности клетки. Эти рецепторы необходимы ВИЧ для вхождения в клетку.

Лимфоцитарный хориоменингит (ЛХМ) _____

Возбудитель. Это заболевание вызывается вирусом ЛХМ, относящимся к аренавирусам.

Распространенность. Инфекции, вызванные этим вирусом, встречаются в Германии относительно редко. Около 1–9% взрослых имеют антитела против вируса ЛХМ. В силу малой распространенности эта инфекция не имеет эпидемиологического значения и может быть учтена лишь при проведении широкомасштабных скрининговых исследований.

Передача возбудителя. Инфекция передается золотистыми хомячками или мышами, большинство из которых инфицированы вирусом ЛХМ.

Клиническая картина. Клиника заболевания варьирует от бессимптомных проявлений (около 35%) до легкого либо тяжелого хориоменингита. Летальный исход отмечается редко. В стандартной акушерской практике скрининг этой вирусной инфекции во время беременности не проводится. Тем не менее, отдельные исследования показали, что инфицирование вирусом ЛХМ на ранних сроках беременности может привести к выкидышу, а на поздних – к менингоэнцефалиту, хориоретиниту, гидроцефалии или задержке умственного развития у ребенка. Неврологические последствия заболевания необратимы. По клиническим проявлениям заболевание не легко отличить от инфекции, вызванной *Toxoplasma gondii* или цитомегаловирусом.

Диагностика:
Обнаружение возбудителя:

- ▶ Выделение возбудителя в культуре клеток (в специализированных лабораториях).
- ▶ Обнаружение вирусной РНК при помощи ПЦР.

Обнаружение антител:

- ▶ Реакция иммунофлуоресценции (РИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция фиксации комплемента (РФК) и реакция нейтрализации.

Терапия. Лечение носит симптоматический характер. Угнетение репликации вируса невозможно.

Профилактика. Так как эта инфекция передается только от золотистых хомячков и мышей, контакта с этими животными во время беременности следует избегать. При спорном диагнозе гидроцефалии обнаружение антител против вируса ЛХМ помогает установить причину гидроцефалии.

Центральноевропейский энцефалит (ЦЕЭ) _____

Представляет собой легкую форму клещевого энцефалита, впервые обнаруженную в Центральной Европе.

Возбудитель. Возбудитель этого заболевания принадлежит к роду флавивирусов, переносится клешами. Вирус выделяется со слюной клеща. В эндемичных районах инфицировано около 1% клещей.

Клиническая картина. После инкубационного периода продолжительностью 1–2 нед. у 10–30% инфицированных лиц возникает гриппоподобная симптоматика. Затем следует бессимптомный интервал, после которого лихорадка возникает вновь, сопровождаясь у 10% пациентов неврологической симптоматикой (менингит/менингоэнцефалит). Необратимые неврологические осложнения возникают почти у 20% взрослых пациентов.

Терапия. Терапия имеет чисто симптоматический характер.

Профилактика:

- ▶ Немедленное удаление клеща.
- ▶ Активная вакцинация инактивированной вакциной.
- ▶ Проведение пассивной вакцинации иммуноглобулином после укуса у детей до 14 лет не разрешено, так как через 96 ч после пассивной вакцинации отмечено неблагоприятное течение инфекции. По той же причине пассивной вакцинации следует избегать во время беременности.

Риск при беременности. Случаи прямого поражения плода вирусом неизвестны, поэтому основной задачей является защита матери.

Грипп

В отличие от обычных простудных заболеваний, возбудителями которых могут быть различные вирусы и бактерии, истинный грипп (*influenza*) представляет собой тяжелую вирусную инфекцию, сопровождающуюся высокой лихорадкой. Во время пандемических инфекций, возникающих после изменения антигенной структуры вируса, летальность при гриппе может быть довольно высокой. К примеру, во время пандемии гриппа в 1918 г. умерло больше людей, чем во время Первой мировой войны. Благодаря особенностям строения вируса гриппа, геном которого состоит из нескольких фрагментов РНК, становится возможной его рекомбинация с другими ортомиксовирусами (включая вирусы животных), что может приводить к появлению вирусов, настолько отличных от исходного, что преобладающий в популяции противогриппозный иммунитет становится бесполезным.

Возбудители. Вирус гриппа принадлежит к семейству ортомиксовирусов. Это сложный по строению РНК-вирус, имеющий оболочку, геном которого представлен 8 фрагментами РНК. Патогенность вируса обусловлена молекулами гемагглютинина и нейраминидазы, содержащимися на его повер-

ности. Выделяют три основных разновидности вирусов гриппа: А, В и С.

Клиническая картина. Грипп протекает как острое респираторное заболевание, которое сопровождается высокой лихорадкой, ринитом и тяжелым недомоганием. Инфекция носит эпидемический характер.

Обнаружение возбудителя. Возбудитель обнаруживается в культуре клеток либо при помощи ПЦР, а также серологически — по повышению титра антител (первый образец сыворотки берется во время острой фазы заболевания, второй — во время фазы выздоровления).

Терапия. Ингаляционно назначаются ингибиторы нейраминидазы, в частности, занамивир.

Риск для плода. Поражение плода развивается крайне редко и скорее всего является следствием заболевания матери.

Согласно мнению некоторых исследователей риск терапевтических мероприятий, проводимых по поводу гриппа во время беременности выше, чем риск самого гриппа.

Бактериальные инфекции и зоонозы

При рассмотрении бактериальных инфекций, возникающих во время беременности, следует различать два типа возбудителей (рис. 8.1, с. 232): передающиеся гематогенным путем (например, *Listeria*, *Treponema* и возбудители различных зоонозных инфекций) и передающиеся восходящим путем через шейку матки, подчеркивая тем самым опасность плод. В последнем случае инфекция может стать причиной преждевременных родов, перинатальной или послеродовой инфекции у матери, причем большинство возбудителей являются представителями собственной микрофлоры кишечника или кожи.

Сифилис (Lues)

См. также с. 142.

В связи с тяжестью последствий сифилис включен в перечень заболеваний, подлежащих обязательному скринингу во время беременности. К сожалению, полученные таким образом данные об инфицированных пациентах недоступны. В Германии количество беременных женщин, имеющих положительные результаты серодиагностики сифилиса, в последнее время явно возросло, что связано с притоком населения из Восточной Европы. Многие женщины с положительным результатом реакции гемагглютинации бледной трепонемы (ТРНА), полученным в ходе обязательного скрининга, не знают о том, болели ли они сифилисом и получали ли специфическую терапию антибиотиками.

Проводимый во время беременности обязательный скрининг на сифилис с использованием реакции ТРНА показывает как свежую, так и перенесенную ранее инфекцию. С целью определения необходимости терапии и контроля ее эффективности может использоваться реакция Исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL) или различные тесты на IgM-антитела. Согласно данным, полученным до начала эры антибиотиков, почти в 50% случаев сифилиса наступает спонтанное выздоровление. В настоящее время показания к назначению антибиотиков изменились; появилось большое количество препаратов, многие из которых активны в отношении трепонемы. При возникновении малейших сомнений в отношении необходимости назначения антибиотиков их следует назначать, тем более во время беременности.

Клиническая картина. В случае первичной сифилитической инфекции, после инкубационного периода продолжительностью около 3 нед., появляются один или несколько первичных элементов, имеющих вид язвочек или индуративного отека, которые при локализации первичного элемента в обла-

сти наружных гениталий сопровождаются безболезненным увеличением регионарных лимфоузлов. К сожалению, эти проявления возникают не всегда, так как большинство женщин с положительным в отношении сифилиса серологическим статусом не знали о перенесенной первичной инфекции.

Распространенность. В последние годы в Германии количество регистрируемых случаев врожденного сифилиса оставалось относительно постоянным и составляло 5 случаев в год. В 2000 г. было зарегистрировано 11 случаев. В 1997 г. в нашей клинике мы столкнулись со случаем врожденного сифилиса, повлекшим гибель плода на сроке беременности 28 нед. (женщина входила в группу риска по этнической принадлежности). При этом мать, вероятно, была инфицирована на сроке беременности 20 нед.

Риск для ребенка. Инфицирование плода бледной трепонемой может произойти на любом сроке беременности. Наибольший риск для плода наблюдается в случае возникновения **первичной инфекции** у матери во время беременности. В раннем сроке беременности это может привести к выкидышу или внутриутробной гибели плода. Клинические проявления врожденного сифилиса формируются лишь на четвертом месяце беременности или позднее.

Если мать инфицировалась во время беременности, вероятность инфицирования плода составляет 70–100%. Однако клинические проявления врожденного сифилиса обнаруживаются лишь у половины детей, рожденных женщинами, имеющими сифилитическую инфекцию.

В случае если к моменту родоразрешения в родовом канале присутствует первичный аффект, последний может появиться на шее или головке плода.

Учитывая то, что на первой и второй стадиях сифилис является заразным, инфекция может возникнуть во время беременности даже в том случае, если лечение первичного сифили-

са, который имел место за 1–2 года до наступления беременности, не проводилось или оно было неадекватным.

Инфицирование таких детей подтверждается методами серодиагностики сифилиса.

Мы выделяем две формы сифилитической инфекции у новорожденных:

- ▶ *Ранний врожденный сифилис* обычно соответствует стадии вторичного сифилиса, его клинические проявления очевидны уже при рождении.
- ▶ *Поздний врожденный сифилис*, клинические проявления которого возникают в подростковом или постпубертатном возрасте.

Обе формы врожденного сифилиса наблюдаются примерно с одинаковой частотой. Характерная клиническая картина так называемой триады Гетчинсона (зубы Гетчинсона, диффузный интерстициальный кератит и лабиринтная глухота) в настоящее время встречается крайне редко.

Диагностика. Достоверный диагноз сифилиса может быть поставлен при обнаружении антител. Наиболее надежным методом выявления ранее перенесенной инфекции является реакция ТРНА (реакция агглютинации бледной трепонемы на частицах). Однако активная инфекция может быть выявлена этим методом лишь при значительном увеличении титра антител, которое наблюдается редко.

Активность инфекции и соответственно необходимость терапии могут быть определены при помощи реакции VDRL и различных методов определения IgM-антител.

Терапия. Мы выделяем свежую сифилитическую инфекцию, которая требует незамедлительного начала адекватной терапии, и инфекцию, возникшую некоторое время назад, когда терапия проводится больше из соображений безопасности.

Инфекция является активной в течение 2 лет, до тех пор, пока определяются IgM-антитела. До 50% случаев сифилитической инфекции разреша-

ются самостоятельно, даже без антибактериальной терапии. В сомнительных случаях и во время беременности всегда следует назначать полноценную терапию.

Препаратом выбора является *пенициллин*, так как трепонемы обладают крайне высокой чувствительностью к нему.

Так как ребенок тоже должен получить препарат, а его уровень в плазме крови ребенка не может достигать более 20–30% от уровня в крови женщины, должны использоваться более высокие дозировки.

В связи с малой скоростью деления трепонемы (24 ч), терапия должна быть продолжительной:

Клемизол пенициллин: 1–2 млн МЕ в сутки в течение 21 дня – наиболее эффективный режим терапии, хотя в последнее время к нему прибегают редко из-за плохой переносимости терапии пациентами, особенно теми, которым терапия назначается из соображений безопасности, при сомнительных результатах серодиагностики.

Бензилпенициллин бензатин: 2,4 млн МЕ в/м в обе ягодицы трехкратно с недельным интервалом. (В настоящее время считается препаратом выбора.) Некоторые специалисты полагают, что при беременности эта форма терапии является недостаточной, так как уровень препарата в крови ребенка составляет лишь 20–30% от уровня в крови матери. Этот аспект следует учесть при высоком риске инфицирования плода.

В случае *аллергии на пенициллины* ее следует подтвердить при помощи внутрикожного тестирования, так как пенициллин является наиболее эффективным препаратом при сифилисе. Так, макролиды недостаточно эффективны, особенно вне беременности; в качестве альтернативы рекомендуется лишь цефтриаксон в дозе 2 г в/м или в/в в течение 15 дней.

В случае проведения антибактериальной терапии во время беременности пациентку следует предупредить о возможности реакции Яриша–Геркхаймера, которая обусловлена быстрой

гибелью трепонем и проявляется лихорадкой, головной болью и миалгией, которые возникают через 2–6 ч после назначения пенициллина и сохраняются до 24 ч. В связи с этим после введения первой дозы рекомендуется контрольное наблюдение.

Регулярный контроль за результатами терапии необходим в течение по меньшей мере одного года. В случае поздних стадий сифилиса серологический контроль продолжается на 2 года дольше, что связано с более медленным снижением титра антител. Снижение титра через 3 мес. на 4 шага титрации указывает на успех терапии. Увеличение титра свидетельствует о ее неэффективности.

Скрининг во время беременности. Несмотря на то, что в Германии серологический скрининг сифилиса при беременности остается обязательным, во многих других странах он перешел в раздел общих рекомендаций.

В последнее время встречаемость сифилиса, требующего терапии, снизилась (менее 1:20 000). Заболевание в 10 раз чаще возникает в густонаселенных районах или в определенных этнических группах по сравнению с общей популяцией или с популяцией сельской местности. В связи с этим рекомендации о проведении скрининга лишь в случаях беременности высокого риска кажутся оправданными.

Тактика ведения новорожденных

Насколько известно, большинство новорожденных от женщин, имеющих положительные результаты серодиагностики сифилиса во время беременности, не получают терапии, так как положительный серологический статус обычно расценивается как «серологический след».

Новорожденные подлежат обязательной терапии в случае активной инфекции матери во время беременности, даже если женщина получила терапию, так как в данной ситуации риск инфицирования плода велик, а адекватный уровень препарата в крови плода не может быть гарантирован.

Дополнительными показаниями для терапии ребенка являются обнаруженные у него IgM-антител, четырехкратное увеличение титра IgG-антител по сравнению с титром у матери, наличие у ребенка признаков инфицирования или болезни, а также любые подозрения на возможное наличие инфекции у плода или неполная уверенность в ее отсутствии. При подозрении на врожденную сифилитическую инфекцию рекомендуется исследование спинномозговой жидкости, так как поражение центральной нервной системы может иметь место даже при бессимптомном течении заболевания (но положительных результатах серологического исследования).

От лечения ребенка можно воздержаться, если у матери имеются лишь «серологические следы», например, только положительный результат реакции ТРНА при отрицательных результатах реакции VDRL и теста на IgM-антитела, и отсутствии клинических симптомов. Разумеется, для гарантии безопасности эти тесты должны быть проведены у новорожденного сразу после рождения и повторно через 4 и 12 нед., в зависимости от степени риска. Снижение титра при реакции ТРНА указывает на наличие иммунитета у матери. Наряду с результатами последующего тщательного наблюдения за состоянием ребенка эти тесты позволяют достоверно исключить врожденный сифилис.

Эта рекомендация применима к большинству новорожденных, матери которых имели положительные результаты серодиагностики сифилиса.

В случае мертворождения по причине внутриутробной сифилитической инфекции рентгенографическое исследование скелета ребенка позволяет легко подтвердить диагноз.

Листерииоз

Возбудитель. *Listeria* представляют собой мелкие подвижные (жгутиковые) грамположительные палочковидные бактерии. Среди них патогенное зна-

чение имеет лишь *Listeria monocytogenes*. В силу морфологического сходства этих бактерий с мелкими лактобациллами (*Gardnerella vaginalis* и коринебактериями) листерий этого вида иногда принимают за эти микроорганизмы. Известно 7 серотипов (антигены О и Н). Бактерии рода *Listeria* относительно устойчивы к факторам окружающей среды и широко распространены. Обычно они присутствуют в почве.

Передача возбудителя. Инфекция передается животными либо с продуктами животного происхождения, обычно это молоко или молочные продукты (сыр). При пастеризации молока перед производством сыра возбудители погибают, однако они могут присутствовать в месте производства сыра. Контаминированы также могут быть пищевые консервы, мясо, овощи. Контаминированные пищевые продукты часто являются причиной небольших эпидемических вспышек листериоза.

Патогенез. Из кишечника листерии попадают в кровоток, а затем к плоду. Передача листерий плоду может быть возможна уже на 3-м месяце беременности, на что указывают несколько полученных нами сообщений об индуцированных листериями выкидышах при сроке беременности до 13 нед., сопровождаемых лихорадкой. Ожидаемая частота листериоза составляет 1–2 случая на 1000 беременностей.

При своевременном начале лечения матери прогноз для ребенка благоприятный. Инфицирование плода происходит не во всех случаях инфекции у матери, а при инфицировании ребенка можно ожидать его полного выздоровления.

Клиническая картина. Заболевание часто протекает бессимптомно. Наибольшей опасности подвержены беременные женщины, плоды и новорожденные дети, лица с нарушениями иммунитета и пожилые люди. У них заболевание начинается с гриппоподобной симптоматики, лихорадки, бактери-

мии и менингита. При возникновении менингита во время беременности в первую очередь следует исключать листериоз. Возбудитель может быть обнаружен в спинномозговой жидкости.

Дифференциальный диагноз. Симптомы менингита, возникающие во время беременности, могут быть признаком энцефалита, вызванного ВПГ, хотя последний встречается редко.

Течение заболевания во время беременности. Возникающая вначале гриппоподобная симптоматика сменяется персистирующей легкой или умеренной рецидивирующей лихорадкой. Признаки инфекции амниона в сочетании с сокращениями матки предшествуют изгнанию плода, после чего быстро наступает выздоровление матери.

Риск для ребенка:

- ▶ легкая субклиническая инфекция;
- ▶ внутриутробная гибель плода;
- ▶ преждевременные роды;
- ▶ перинатальный листериоз (очень тяжелое заболевание);
- ▶ инфекция, характеризующаяся высокой летальностью.

Диагностика. Единственным подтверждением инфекции является *обнаружение возбудителя*.

Методы выявления возбудителя у матери:

- ▶ Культуральное исследование крови (в случае лихорадки во время беременности).
- ▶ Исследование околоплодных вод (при выкидыше, излитии околоплодных вод, пункции плодного пузыря).
- ▶ Исследование спинномозговой жидкости (при менингите у матери).
- ▶ Цервикальные мазки (так как инфекция распространяется гематогенно, при целом плодном пузыре исследование имеет ограниченное значение; его проведение оправдано при излитии вод).
- ▶ Обнаружение листерий в кале, что также имеет ограниченное значе-

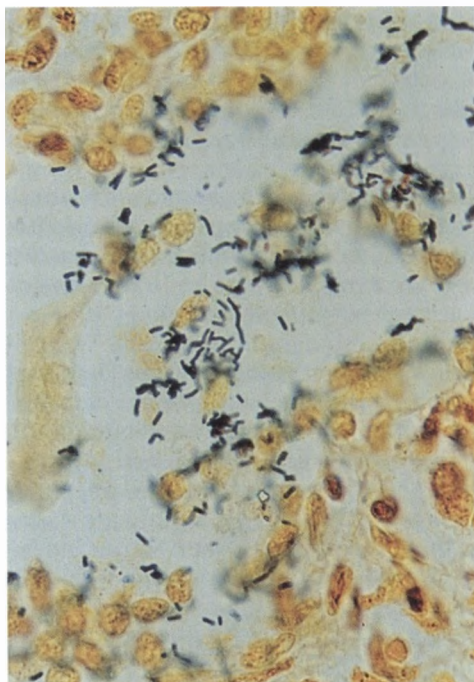


Рис. 8.16 Листериоз во время беременности. Плод погиб при сроке беременности 22 нед. Несмотря на то, что у матери культуральное исследование выявило листерий, у плода они были обнаружены лишь после импрегнации серебром гистологических срезов всех органов. На рисунке изображен срез легкого. (С разрешения проф. N.Vöhm, Университет Фрайбурга, Германия.)

ние, так как они присутствуют в кале почти у 5% взрослых лиц, не вызывая при этом заболевания и не влияя на прогноз при его возникновении.

- ▶ Серологическое исследование совершенно бесполезно для диагностики острого листериоза из-за выраженной перекрестной реакции с другими бактериями. В последующем, в случае самопроизвольного выкидыша, причина последнего также не может быть установлена при помощи серодиагностики, так как антитела против листерий имеются примерно у 50–70% взрослых людей.

У детей возбудитель выявляют:

- ▶ в крови;

- ▶ в спинномозговой жидкости;
- ▶ возможно, в кале;
- ▶ при гистологическом исследовании с использованием специальных методов окрашивания (импрегнация серебром) (рис. 8.16).

Во всех случаях *позднего выкидыша* (особенно сопровождающихся *лихорадкой*) или мертворождения следует исключать листериоз.

Наиболее надежным способом подтверждения диагноза является обнаружение возбудителя. Если в плаценте или тканях плода имеется воспалительная реакция, то в гистологическом препарате обычно содержатся бактерии, среди которых могут быть и листерии.

Однако в случае молниеносной инфекции видимые на гистологическом уровне воспалительные реакции не успевают развиваться.

У этих детей диагноз может быть поставлен посмертно, на основании обнаружения возбудителя в органах путем импрегнации серебром (рис. 8.16).

Терапия. В случае успешного лечения листериоза во время беременности ее прерывание не показано. Лечение должно быть начато как можно раньше. После изгнания плода необходимости в лечении обычно нет.

Препаратом выбора является ампициллин, 3 × 2 г (до 5 г) в сутки в течение 2 нед. (Цефалоспорины неэффективны.)

При аллергии на пенициллины используются эритромицин, ко-тримоксазол.

Профилактика. Следует избегать употребления в пищу непастеризованного молока и изготовляемого из него сыра. Также не следует употреблять корку мягкого и голубого сыра, так как вероятность инфицирования последней выше (в случае контаминации возбудителем места производства сыра), чем для внутренней части сыра. Хранение сыра в холодильнике не препятствует размножению листерий.

Боррелиоз (болезнь Лайма) —

Клещи (рис. 8.17) могут переносить различных возбудителей, среди которых наиболее распространенными, вероятно, являются *Borrelia*. Среди других патогенных микроорганизмов, переносимых клещами, выделяют вирус Центрально-европейского энцефалита (ЦЕЭ), отдельные виды *Ehrlichia*, а также простейших.

Боррелиоз известен также под названием «болезнь Лайма», которое произошло от названия места в США, в котором заболевание было впервые описано, в 1975 г.

Распространенность. Официальные данные по Германии отсутствуют. Примерная заболеваемость составляет 16–140 случаев инфекции на 100 000 человек в год. В областях с высоким риском частота клинических и субклинических (обнаруживается серологически) форм инфекции составляет 1,5%.

Антитела к *Borrelia* обнаруживаются у 15% взрослых.

Возбудитель. Возбудителем заболевания является *Borrelia burgdorferi* (чаще всего), спиральная бактерия (см. рис. 1.2, с. 21) семейства *Spirochaetaceae*. В Германии встречаются три вида: *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii* и *Borrelia garinii*; вызываемые ими инфекции несколько различаются по своим клиническим проявлениям.

Для гинеколога важность этой инфекции определяется тем, что ее возбудитель имеет родство к возбудителю сифилиса и может передаваться ребенку во время беременности.

Передача возбудителя. В Германии инфицировано до 10% клещей. Возбудитель живет в средней кишке клеща, поэтому вероятность заражения зависит от продолжительности сосания. Риск передачи возбудителя инфицированным им клещом составляет около 20%.

Инкубационный период. От 7 дней до нескольких месяцев.



Рис. 8.17 Клещ на большой половой губе у пациентки 28 лет.

Клиническая картина. Заболевание имеет несколько стадий, однако все они не обязательно должны проявиться у каждого инфицированного человека.

Стадия 1 называется мигрирующей хронической эритемой, которая представляет собой гиперемию (рис. 8.18) вокруг места укуса клеща, распространяющуюся в направлении от центра к периферии. Краснота появляется через несколько дней после укуса и может сохраняться в течение нескольких недель. Другие симптомы ранней стадии неспецифичны и представлены псевдоменингитом, лихорадкой и миалгией. Характерно увеличение заболеваемости в летнее время (июнь и июль).

Стадия 2 развивается через несколько недель или месяцев после укуса клеща и начинается с доброкачественного лимфаденоза кожи или серозного менингита, который часто сопровождается периферическим лицевым параличом.



Рис. 8.18 Хроническая мигрирующая эритема левого бедра у пациентки 29 лет на 8-й неделе беременности.

Наиболее частым проявлением поздней стадии (*стадия 3*) является хронический рецидивирующий артрит (артрит Лайма), который обычно поражает один из крупных суставов, нередко перемещаясь с одного сустава на другой. Эта стадия проявляется через много месяцев или даже лет после укуса клеща. Во многих случаях боррелиоз диагностируется только на этой стадии. Другими проявлениями этой стадии являются менингополиневрит, миокардит, хронический атрофический акродерматит.

Диагностика. Сначала на основании клинической картины выставляется предположительный диагноз. На стадии хронической мигрирующей эритемы антитела обнаруживаются не более чем у 50% инфицированных.

Лабораторная диагностика:

► **Серодиагностика.** Иммунофлуоресцентный анализ (ИФА), ELISA. Антитела продуцируются очень медленно, поэтому обнаружение IgM-антител не всегда возможно. Результаты ис-

следования подтверждаются вестерн-блоттингом. При отрицательном результате этого исследования оно должно быть повторено спустя несколько недель. В пунктате, полученном при артроцентезе, также обнаруживаются высокие титры антител.

- Возможна культуральная диагностика.
- ПЦР.
- Определение других лабораторных параметров. Это неспецифические параметры, включающие повышение СОЭ, лейкоцитоз и, в зависимости от пораженного органа, повышение уровня трансаминаз.

Терапия. Лечение всегда показано при наличии клинических признаков инфекции или при обнаружении IgM-антител:

- амоксициллин (3 × 1 г/сут.);
- доксициклин (200 мг/сут.);
- эритромицин (1,5–2 г/сут.);
- цефтриаксон (2 г/сут.).

Продолжительность терапии. 14 дней или более.

Риск для ребенка. В связи с близким родством боррелии и возбудителя сифилиса передача боррелиозной инфекции плоду во время беременности не может быть исключена.

До настоящего времени мало что известно о характере возникающих у плода повреждений и их частоте, что связано с малым количеством подтвержденных случаев подобной инфекции. В литературе имеются сообщения об отдельных случаях мертворождения, задержки развития плода, недоношенности, экзантемы или синдактилии у новорожденного.

В качестве меры предосторожности при возникновении у беременных мигрирующей эритемы или других признаков боррелиоза рекомендуется раннее начало терапии амоксициллином; также важно предотвратить развитие поздних осложнений у матери. Неизвестно, подвержен ли плод риску инфицирования при наличии у матери хронической инфекции, проявляющейся рецидивирующим выпотом в сустав.

Профилактика. Рекомендуются раннее, незамедлительное удаление клеща и меры предотвращения укусов. В США одобрена вакцина, которая, однако, не может применяться в Европе, где заболевание вызывается другими видами боррелий.

Эрлихиоз

Различные виды *Ehrlichia* были известны начиная с 1945 г. Изначально они обнаруживались только у животных, в частности у грызунов, у которых являлись причиной лихорадочных состояний и выкидышей. В 1994 г. была подтверждена роль этих бактерий в качестве возбудителей заболеваний у человека. Бактерии рода *Ehrlichia* представляют собой грамотрицательные, облигатно-внутриклеточные бактерии, которые в отличие от хламидий способны синтезировать АТФ. Вызываемые ими инфекции могут проявляться лихорадкой, гепатитом, почечной дисфункцией, полиартропатией и симптомами поражения центральной нервной системы. Эффективным против *Ehrlichia* антибиотиком является доксициклин.

Токсоплазмоз

Возбудитель. Заболевание вызывается простейшим микроорганизмом *Toxoplasma gondii*, имеющим форму запятой (рис. 1.2, с. 21). Хозяином этого облигатного внутриклеточного паразита может быть человек, другие млекопитающие, птицы.

Распространенность. Антитела против *Toxoplasma gondii* имеются примерно у 40–50% взрослых людей.

Передача возбудителя. Окончательным хозяином этого паразита являются кошки, у которых ооцисты выделяются с фекалиями в течение нескольких недель после инфицирования. Эти ооцисты обладают высокой резистентностью к факторам окружающей среды и могут распространяться даже

с дорожной пылью; к человеку они попадают оральным путем. В большинстве случаев инфекция возникает у людей, у которых нет собственной кошки. Реже инфекция передается через сырое или недостаточно термически обработанное мясо, особенно через свинину.

Клиническая картина. Постнатальный токсоплазмоз является относительно частым и доброкачественным заболеванием. Как правило, он протекает без клинических проявлений либо с гриппоподобной симптоматикой.

У некоторых инфицированных (30–40%) отмечается увеличение лимфатических узлов, сохраняющееся в течение нескольких недель или месяцев. Нередко предположительный диагноз инфекции ставится патологоанатомом на основании результатов гистологического исследования.

В отдельных случаях заболевание может принимать вялотекущую форму, при этом субфебрильная температура, усталость и слабость могут сохраняться в течение длительного времени (недели и месяцы).

Серологический контроль показал, что IgM-антитела часто сохраняются от одного до нескольких лет, что указывает на хронический характер инфекции. Даже при терапии антибиотиками не всегда удается добиться быстрого излечения.

Инфекция локализуется в первую очередь в лимфатических узлах, однако может приводить к возникновению доброкачественного миокардита, хориоретинита и даже энцефалита.

При инфицировании плода (более вероятно, чем инфицирование эмбриона) токсоплазмоз может приводить к возникновению следующих заболеваний:

- ▶ системные инфекции: гепатит, миокардит, энцефалит;
- ▶ Осложнения энцефалита: склероз, гидроцефалия, хориоретинит.

У некоторых людей после многих лет (или даже нескольких десятилетий) может происходить реактивация ла-

тентной инфекции вследствие разрыва кист. Разрыв кист сетчатки глаза приводит к нарушению зрения, поэтому замечается чаще всего. Однако кисты головного мозга или сердца также могут разрываться.

Пока не установлено, являются ли эти реактивированные инфекции последствием пренатального или постнатального токсоплазмоза.

Токсоплазмоз и беременность (Табл. 8.7)

Опасность инфекции *Toxoplasma gondii* во время беременности объясняется возможностью внутриутробного инфицирования плода. Врожденный токсоплазмоз, в отличие от приобретенного (постнатального), вызывает осложнения (например, хориоретинит), развивающиеся спустя много лет. Для плода риск инфицирования существует лишь в случае первичной инфекции у беременной женщины. Риск может быть определен только при скрининге, так как клинические проявления инфекции незначительны и неспецифичны. В Германии, в связи с низким риском инфицирования и по ряду других причин, скрининг токсоплазмоза при беременности является добровольным и оплачивается из средств медицинского страхования лишь в случае существования риска для плода.

Медицинскими показаниями к проведению серологического скрининга у беременных являются:

- ▶ увеличение лимфатических узлов;
- ▶ необъяснимая гриппоподобная симптоматика, особенно при отсутствии антител против *Toxoplasma gondii*.

Риск для ребенка. Инфицирование плода может произойти в том случае, если во время беременности возникает первичная инфекция, т.е. сопровождающаяся паразитемией. Изначально очаги инфекции локализуются в плодных оболочках или плаценте, и лишь затем возбудитель проникает в кровоток плода и вызывает у него инфекцию.

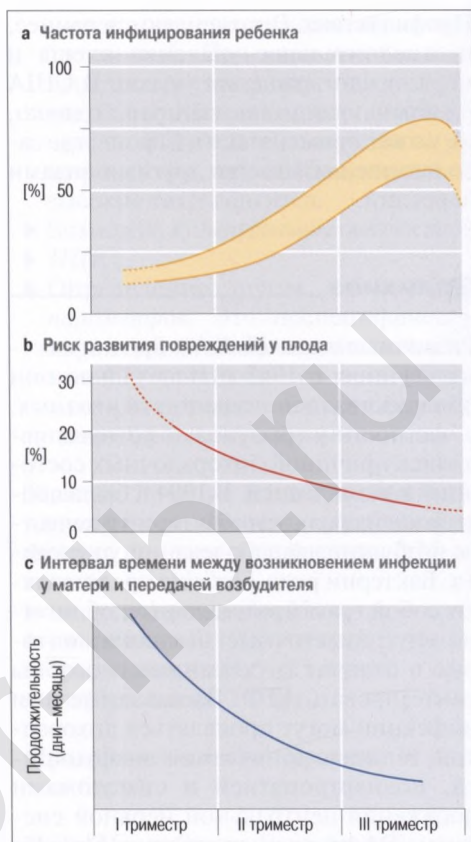


Рис. 8.19 Токсоплазмоз во время беременности. Риск инфицирования плода возрастает по мере прогрессирования беременности (а), в то время как риск возникновения повреждений у него снижается (б). Даже в случае, если инфекция имеется у матери в течение продолжительного периода времени (т.е. если антитела уже определяются), антибиотикотерапия все еще может предотвратить инфицирование плода, так как возбудитель попадает к нему лишь через некоторое время (дни или даже недели) (в).

Это объясняет, почему терапия, проводимая через длительный период времени после возникновения инфекции у матери, может снизить риск для плода. Однако в некоторых случаях лечение запаздывает, и инфекция приводит к возникновению повреждений у плода.

Точные данные по заболеваемости первичным токсоплазмозом беременных отсутствуют. Согласно приблизительным оценкам, возникновения

Таблица 8.7 Токсоплазмоз во время беременности (обзорная информация)

Параметр	
Возбудитель	<i>Toxoplasma gondii</i>
Риск для ребенка	Первичная инфекция матери во время беременности <ul style="list-style-type: none"> ▶ Гидроцефалия ▶ Глазной токсоплазмоз (наиболее частое повреждение у ребенка, обычно приводит к появлению дефектов полей зрения много лет спустя)
Стандартные методы диагностики	Серодиагностика <ul style="list-style-type: none"> ▶ Обнаружение IgM-антител: активная инфекция ▶ Обнаружение IgA-антител: имеет спорное клиническое значение
Специальные методы диагностики	Обнаружение ДНК возбудителя при помощи ПЦР (например, в околоплодных водах)
Проблемы	У 1–3% беременных женщин, имеющих антитела, выявляются также токсоплазмоз-специфичные IgM-антитела, что примерно в 90% случаев является результатом хронической персистентной инфекции, т.е. риск для ребенка отсутствует (гематогенная передача возбудителя невозможна)
Диагностика	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Простой тест на IgG-антитела не позднее чем в начале беременности ▶ При отсутствии IgG-антител (примерно 60% случаев): контроль титра в интервале между 24 и 36–38 нед. беременности ▶ При наличии IgG-антител (примерно 40% случаев): определение IgM-антител ▶ При отсутствии IgM-антител (примерно 37% случаев): риск отсутствует, результаты заносятся в карту наблюдения беременной ▶ При наличии IgM-антител (примерно 3% случаев): свежая инфекция; теперь следует определить, возникла ли инфекция до беременности или во время нее ▶ Возможности дальнейшей диагностики: <ol style="list-style-type: none"> (1) Количественное определение титра антител через 2–4 нед. (2) Дополнительные исследования в специальной лаборатории (3) ПЦР амниотической жидкости (примерно на 20-й неделе беременности) для подтверждения инфицированности плода. При положительном результате ПЦР лечение должно быть продолжено по меньшей мере на 4 нед., либо до родов
Лечение	До 16 нед. беременности: спирамидин (2 г/сут.) в течение 4 нед. Начиная с 16 нед.: сульфадиазин (3–4 г/сут.) в течение 4 нед. + пириметамин (25 мг/сут.) + фолиевая кислота. После каждого курса терапии спирамидином должен проводиться курс терапии сульфадиазином (в лекарственной форме, способной проникать через плаценту). При использовании ингибиторов фолиевой кислоты контроль общего анализа крови должен осуществляться не менее чем 1 раз в 2 нед.

Таблица 8.8 Токсоплазмоз: предполагаемый риск инфицирования и повреждения плода в расчете на 700 000 родов в год

Количество случаев	Риск токсоплазмоза во время беременности
385 000	Серонегативные беременные женщины (55%)
7 000	Свежая инфекция во время беременности, т.е. положительный тест на токсоплазмоз-специфичные IgM-антитела
700	Сероконверсия (первичная инфекция матери) во время беременности (0,1% всех беременностей)
250	Врожденная инфекция ребенка (в 35% случаев первичной инфекции матери во время беременности) (0,03% всех беременностей)
35	Тяжелые повреждения у ребенка (14% случаев). Сюда не включены те повреждения, которые происходят в первые годы или десятилетия (0,005% всех беременностей)
20–30	Сообщения о случаях врожденного токсоплазмоза за последние несколько лет

первичного токсоплазмоза можно ожидать примерно у 0,1% всех беременных женщин (табл. 8.8). Инфицирование плода происходит в среднем у 35% пораженных женщин. По мере прогрессирования беременности час-

тота передачи возбудителя возрастает, однако тяжесть повреждений снижается (рис. 8.19). К сожалению, достоверные данные по частоте повреждений плода, особенно тяжелых и необратимых, отсутствуют.

Результаты исследований по токсоплазмозу во время беременности

- ▶ По данным одного европейского многоцентрового исследования (Foulon et al., 1999), у 64 (44%) из 144 беременных женщин со свежим токсоплазмозом родились инфицированные дети. Из числа этих детей у 19 (13%) имелись тяжелые повреждения, в том числе:
 - 3 случая мертворождения;
 - 3 случая гидроцефалии;
 - 2 случая неврологических нарушений;
 - 1 случай тяжелого нарушения зрения.

Терапия. Стандартная терапия спирамицином уменьшала частоту осложнений, однако не предотвращала передачу инфекции. Продолжительность антибиотикотерапии инфицированных детей достигала 1 года.

- ▶ Скрининговое исследование в Норвегии (Jenum et al., 1998) охватило 35 940 беременных женщин, среди которых 47 (0,17%) перенесли первичную инфекцию во время беременности. Врожденная инфекция была обнаружена у 11 детей (23%), однако спустя 1 год клинические признаки поражения имелись лишь у одного младенца (0,03% всех беременностей).

В большинстве случаев инфицированные дети при рождении не имели симптомов, а врожденный токсоплазмоз диагностировался у них спустя длительное время (годы и десятилетия), например, при реактивации очага в сетчатой оболочке глаза.

Тем не менее, в отдельных случаях тяжелой инфекция ЦНС возникала еще внутриутробно, что могло привести к формированию гидроцефалии. Склероз головного мозга указывает на перенесенный токсоплазмозный энцефалит.

Диагностика. Серологические исследования (рис. 8.20) играют важную роль в диагностике:

- ▶ Прямая агглютинация (ПАГ): вполне оправданно может использоваться для скрининга.

- ▶ Фиксация комплемента (ФК) (почти не используется в настоящее время): на свежую инфекцию указывают титры выше 1:20.
- ▶ Иммунофлуоресцентный анализ (ИФА): используется для диагностики ранее перенесенного токсоплазмоза; ИФА заменил пробу Сабина–Фельдмана.
- ▶ Непрямая агглютинация (НПАГ): изначально титры довольно низкие, однако в течение последующих недель могут возрасти от 1:10 до 1:4000.
- ▶ ИФА IgM: используется для отделения IgM-антител.
- ▶ Иммуносорбционная агглютинация IgM (ИСА IgM): высокочувствительный тест, дает высокие титры.
- ▶ Вестерн-блоттинг.

Обнаружение возбудителя:

- ▶ Для прямого обнаружения возбудителя, особенно в ходе пренатальной диагностики, используется ПЦР.
- ▶ Получение культуры *Toxoplasma* крайне затруднительно, поэтому культуральное исследование проводится редко.

Своевременная терапия беременной антибиотиками снижает риск инфицирования и возникновения повреждений у плода в 3 раза. Для выявления первичной инфекции во время беременности проводится скрининг. В связи с отсутствием симптоматики либо неспецифическим ее характером скрининг является единственной возможностью выявления угрозы для плода.

Практические рекомендации. Первое серологическое исследование должно быть проведено как можно раньше, желательно еще до начала беременности. Для этого используются экономичные с точки зрения эффективности затрат тесты, в частности реакция прямой агглютинации.

При обнаружении антител должны быть проведены тесты, целью которых является обнаружение IgM-антител, либо подтверждение их отсутствия. Результаты этих тестов оказываются положительными у 1–3% всех бере-

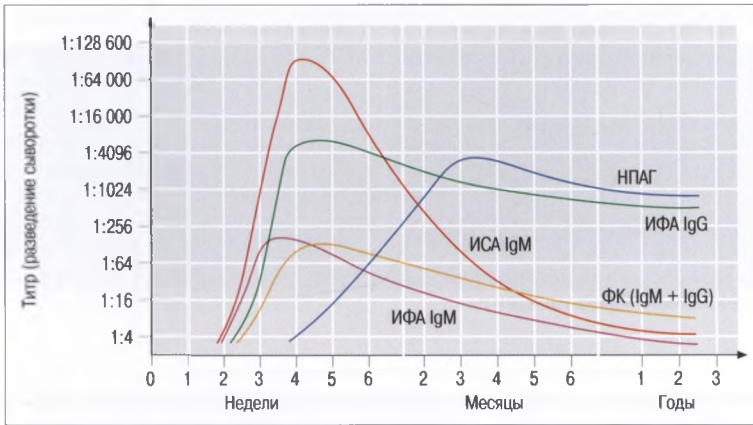


Рис. 8.20 Диагностические тесты для выявления токсоплазмоза у матери. Уровень титра и возможность обнаружения IgM-антител зависят от вида используемых тестов. Однако в связи с медленной продукцией гемагглютинирующих антител (непрямая агглютинация, НПАГ) высокий титр последних указывает на то, что после возникновения инфекции прошло некоторое время. При недоступности результатов серодиагностики, проведенной до начала заболевания, вывод об активности текущей инфекции можно сделать лишь на основании характера течения инфекции и сравнений результатов различных тестов.

менных женщин. Для определения продолжительности активного периода токсоплазмоза должны быть проведены дополнительные тесты.

Если антитела были выявлены при обследовании на ранних сроках беременности (6–8 нед.), считается, что эти антитела существовали еще до беременности. Подтверждением этого предположения будет отсутствие возрастания титра антител при повторном серологическом тестировании через 4 нед.

Если же в повторно взятых образцах крови обнаруживаются более высокие титры, токсоплазмоз может быть расценен как относительно свежий и требующий лечения.

Если при первом обследовании антитела против токсоплазм отсутствуют, женщина является восприимчивой к данной инфекции и может заболеть токсоплазмозом во время беременности.

Для выявления инфекции, возникшей во время беременности, должны быть проведены как минимум два серологических обследования, в 24 и в 36–38 нед. беременности. Это является единственно возможным способом диагностики токсоплазмоза, возник-

шего во время беременности. В данной ситуации риск для плода может быть снижен при назначении адекватной терапии.

Значительные сложности с интерпретацией результатов серодиагностики могут возникать в случае, если первое серологическое обследование было проведено на значительном сроке беременности (например, в 20 нед.). Если при этом были выявлены IgM-антитела, решение вопроса о том, возникла ли инфекция до беременности или во время нее, становится невозможным. В данной ситуации полезным может оказаться исследование амниотической жидкости (пренатальная диагностика).

Во избежание ненужного повторения серологических исследований и с целью обеспечения своевременности проведения контрольных обследований у восприимчивых к токсоплазмозу беременных женщин результаты всех серологических исследований должны быть занесены в карту наблюдения беременной.

Пренатальная диагностика. С целью ограничения риска для ребенка в диаг-

Таблица 8.9 Терапия токсоплазмоза во время беременности

Монотерапия* препаратом, не проникающим через плаценту (до 14 нед. беременности)	Спирамицин (2–3 г или 3х3 млн. МЕ/сут.) в течение 4 нед.
Комбинированная терапия препаратами, проникающими через плаценту (начиная с 14–16-й недели)	Сульфадиазин (3–4 г/сутки), пириметамин (25 мг/сут.; 50 мг в первый день), фолиевая кислота (5–10 мг/сут.) в течение 4 нед.; при наличии признаков фетальной инфекции в течение 8 нед. или до родов
Альтернативная терапия	Ко-тримоксазол, клиндамицин

* За каждым курсом монотерапии должен следовать курс комбинированной терапии препаратами, проникающими через плаценту.

ностически неясных случаях у плода следует попытаться обнаружить возбудителя или IgM-антитела. Существуют две альтернативы:

- ▶ Обнаружение возбудителя при помощи ПЦР в амниотической жидкости (с 16-й по 22-ю неделю беременности) либо при помощи биопсии ворсин хориона (БВХ).
- ▶ Обнаружение IgM- и IgA-антител в крови плода, полученной при кордоцентезе. Добавление ЭДТА к некоторым образцам фетальной крови дает возможность обнаружить в них возбудителя путем ПЦР.

Все решения относительно необходимости или характера терапии во время беременности должны подробно обсуждаться с родителями. В связи с невысокой степенью риска, особенно при неоднозначных результатах серодиагностики, всегда существуют вероятность того, что одни пациенты откажутся от терапии, а другие будут настаивать на ее проведении.

Терапия. Вне беременности лечение токсоплазмоза требуется лишь при наличии четкой клинической симптоматики.

Показания к терапии:

- ▶ любая первичная инфекция, т.е. инфекция, впервые возникающая во время беременности (сероконверсия, которая означает изменение серологического статуса с негативного на позитивный);
- ▶ активная инфекция (обнаружение IgM-антител), возможность возникновения которой во время беременности не может быть исключена;

- ▶ подтвержденная инфекция плода (пренатальная диагностика);
- ▶ врожденная инфекция новорожденного.

До сих точно не определено, какое время является наиболее правильным для лечения токсоплазмоза на ранних сроках беременности. Ранее рекомендовалась отсроченная терапия, что объяснялось тем, что токсоплазмоз вызывает фетопатию, а фетальная инфекция возникает лишь после 16 нед. беременности.

Между тем большое количество случаев, указывающих на возможность повреждения плода на более ранних сроках беременности, противоречит подобной тактике. Поэтому в настоящее время рекомендуется начинать терапию как можно раньше. При этом крайне важно подтвердить, что инфекция, возникшая во время беременности, является первичной, а не персистентной инфекцией с остаточной активностью.

Нет единого мнения и о продолжительности терапии. Обычно, при наличии признаков инфекции плода, лечение продолжается в течение нескольких месяцев до самых родов (табл. 8.9).

Малярия

Во время беременности повышается восприимчивость к инфекции, вызываемой *Plasmodium falciparum*. Частота возникновения заболевания и его тяжесть зависят также от состояния приобретенного защитного иммунитета.

Таблица 8.10 Заболевания, вызываемые стрептококками группы А

- ▶ Послеродовой сепсис (с. 302)
- ▶ Тонзиллит/фарингит
- ▶ Скарлатина
- ▶ Рожистое воспаление (эризипеллоид), воспалительный лимфатический отек кожи
- ▶ Флегмона, диффузное гнойное воспаление подкожной ткани
- ▶ Контактное импетиго, инфекция с образованием пузырьков, ограниченная эпидермисом; возникает преимущественно в детском возрасте, при неудовлетворительных бытовых условиях (рис. 7.29, с. 119)
- ▶ Вульвит и вагинит (с. 113, 169)
- ▶ Фасцит

Повышение восприимчивости к инфекции у беременных, возможно, объясняется депонированием плазмодиев в плаценте и легким угнетением иммунной системы во время беременности.

Малярия является одним из самых частых инфекционных заболеваний во всем мире. Количество больных малярией, ежегодно обнаруживаемых в Германии, составляет от 800 до 1000, с летальностью 2,4%. Более 80% этих больных являются выходцами из Африки.

При возникновении лихорадки во время беременности и наличии анамнестических факторов риска, таких, например, как пребывание в стране, эндемичной по малярии, заболевание следует исключить, проведя исследование — микроскопию толстой капли крови.

Терапия. Лекарственные средства, используемые для лечения малярии:

- ▶ хинин для начальной терапии церебральной и осложненной тропической малярии (злокачественная трехдневная малярия);
- ▶ хлорохин для профилактики (разрешается для использования во время беременности) и лечения трехдневной и четырехдневной малярии;
- ▶ мефлохин для профилактики (1 табл. в неделю) и лечения (3–4 табл. в сутки);
- ▶ прогуанил для профилактики в комбинации с другими препаратами;
- ▶ доксициклин для профилактики;
- ▶ атовакон;
- ▶ атовакон/прогуанил (Маларон).

Период полувыведения мефлохина составляет около 20 дней, что делает возможным однократный или однодневный прием для лечения и прием 1 раз в неделю для профилактики.

Опыт лечения малярии при беременности.

Хлорохин разрешен для применения во время беременности, поэтому имеет значительный опыт его использования. К сожалению, в Африке этот препарат перестает быть эффективным из-за развития резистентности к нему возбудителя тропической малярии. Все остальные препараты во время беременности не являются показанием для ее прерывания. Если риск возникновения малярии очень высок, следует тщательно взвесить риск для плода; при возникновении сомнений профилактику следует провести (после 12 нед. беременности) (см. также с. 300).

При использовании мефлохина во время беременности частота мертворождения увеличивается в 4–5 раз, однако роста частоты пороков развития плода или неврологических дисфункций у новорожденного отмечено не было.

Инфекции, вызываемые стрептококками группы А

Среди бактерий, присутствующих в области гениталий, стрептококки группы А являются наиболее опасными, особенно во время беременности. Эти

бактерии вызывают целый ряд заболеваний (табл. 8.10), клинические проявления которых очень разнообразны и варьируют от местной кожной инфекции до фатального сепсиса.

Фарингит/тонзиллит

Это наиболее частое заболевание, вызываемое стрептококками группы А и ежегодно поражающее около 1 млн человек в Германии. Колонизация носоглотки этими микроорганизмами наблюдается еще чаще. Культура стрептококков группы А может быть получена из глотки детей и взрослых. Из этой области возбудитель может распространяться повторно. В зависимости от локализации инфекции элиминация возбудителя не всегда представляется возможной.

Эризипеллоид (см. с. 117)

Пиодермия
(см. Контагиозное импетиго, с. 117)

Скарлатина

Скарлатина является особой формой фарингита, вызванного стрептококками группы А, который сам по себе встречается намного чаще.

Возбудитель. Скарлатина вызывается штаммами стрептококков группы А, инфицированными бактериофагом, продуцирующим эритрогенный токсин. Известны пять различных эритрогенных токсинов, что свидетельствует о том, что у одного и того же человека скарлатина может возникать более одного раза.

Инкубационный период и контагиозность. Инкубационный период короткий и составляет от 3 до 5 дней, при этом выделение возбудителя (т.е. контагиозность) начинается уже за 24 ч до появления экзантем.

Клиническая картина. Эритрогенный токсин вызывает диффузную гиперемии

кожи, которая бледнеет при надавливании. Кожа имеет цвет вареного омара. Свободными от экзантемы остаются носоротовой треугольник, ладонные и подошвенные поверхности. Поверхность языка напоминает клубнику, чему способствуют интенсивная гиперемия сосочков и белый налет.

Риск для матери и плода. Случаи скарлатины в окружении беременной женщины всегда заслуживают внимания. Тем не менее, у беременных скарлатина возникает редко. Соответственно, риск поврежденный плода или тяжелой инфекции женщины во время беременности мал. Известны лишь отдельные случаи тяжелой инфекции во время беременности. Риск для ребенка, и даже больше для матери, появляется после разрыва плодных оболочек или с началом родов.

Случаи непосредственного повреждения плода стрептококками, вызывающими скарлатину, неизвестны. Тем не менее, все случаи обнаружения стрептококков группы А во время беременности должны заслуживать серьезного внимания и требуют проведения антибактериальной терапии.

Диагностика:

- ▶ *Клиническая картина.* Экзантема, эритема, пиодермия, лихорадка.
- ▶ *Культуральное исследование.* Обнаружение β-гемолитических стрептококков группы А в глотке и во влагалище.
- ▶ *Лабораторные показатели.* Лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка.
- ▶ *Серодиагностика.* Не имеет клинического значения в случае острой инфекции, однако играет важную роль для диагностики осложнений, в частности, ревматизма (титр антистрептолизина О).

При своевременном начале терапии пенициллином антитела не образуются либо продуцируются в минимальных количествах.

Терапия. Стрептококки группы А чувствительны ко многим антибиотикам.

Эффективны пенициллины, цефалоспорины, а также макролиды и клиндамицин, хинолоны обладают меньшей эффективностью.

Пероральная терапия:

- ▶ амоксициллин (3 × 750–1000 мг/сут.);
- ▶ цефуоксим (2 × 500 мг/сут.).

Рекомендуемая продолжительность терапии – 10 дней.

Профилактика во время беременности:

- ▶ В случае возникновения скарлатины (или другой инфекции, вызываемой стрептококками группы А) в окружении беременной женщины у нее берутся мазки из глотки и влагалища. При подтверждении колонизации беременной следует назначить антибиотика в течение 10 дней. Также важно повторить мазок из влагалища непосредственно перед родами, для того, чтобы предотвратить инфицирование матки во время родоразрешения.
- ▶ В случае вагинита (или даже лейкореи) во время беременности бактериологическое исследование мазка из влагалища должно быть проведено по меньшей мере однократно.
- ▶ В случае появления экзантемы следует исключить возможность инфекции, вызванной стрептококками группы А.
- ▶ При пиодермии следует попытаться обнаружить возбудителя и в обязательном порядке провести антибиотикотерапию пероральными препаратами.
- ▶ При проведении кесарева сечения или других оперативных вмешательств проводится профилактика антибиотиками.

Коклюш

Возбудитель. Заболевание вызывается бактерией *Bordetella pertussis*, которая продуцирует коклюшный токсин.

Клиническая картина. Заболевание начинается с гриппоподобной симптоматики (катаральная стадия продолжается с 7-го по 14-й день после инфицирования). В этот момент инфицированное лицо высококонтагиозно. В те-

чение следующей стадии (пароксизмальная стадия, может продолжаться в течение нескольких недель) больной почти не представляет опасности для окружающих.

Характерные приступы кашля с одышкой и последующим глубоким дыханием вызываются не возбудителем, а коклюшным токсином. Поэтому воздействие на возбудителя не имеет смысла. Возможна суперинфекция с развитием бронхопневмонии.

Риск для ребенка. Случаи прямого повреждающего влияния инфекции на плод неизвестны. Приступы кашля на пароксизмальной стадии могут способствовать преждевременному началу родовой деятельности.

Диагностика. Диагноз устанавливается при выявлении возбудителя в носоглотке с использованием специальной культуральной среды и при помощи прямой флуоресценции.

Также возможно обнаружение антител к *Bordetella pertussis*, что позволяет диагностировать заболевание даже на пароксизмальной стадии.

Терапия (взрослые). Лечение является оправданным лишь в ранней фазе заболевания, оно должно продолжаться 10–14 дней.

- ▶ ампициллин (в/в, 3 × 2 г/сут.);
- ▶ амоксициллин (внутрь, 3 × 1 г/сут.);
- ▶ эритромицин (внутрь, 4 × 500 мг/сут.);
- ▶ азитромицин (внутрь, 1,5 г однократно).

Профилактика. При наличии риска инфицирования беременной может быть назначена профилактика антибиотиками (см. Терапия). Для детей рекомендуется вакцинация Р-антигеном (Pac Mérieux).

Инфекции, вызываемые сальмонеллами (сальмонеллез)

Формы заболевания. Мы различаем генерализованный сальмонеллез (брюш-

ной тиф или паратиф, которые являются серьезными системными заболеваниями) и отграниченный сальмонеллез (локальная кишечная инфекция). Последняя форма (гастроэнтерит) встречается намного чаще и иногда наблюдается во время беременности.

Передача возбудителя. Возбудитель заболевания, *Salmonella enterica*, передается контактным путем клинически здоровыми носителями (около 0,1–0,2% населения), либо через продукты питания.

Риск для ребенка. Несмотря на отсутствие предполагаемого риска во время беременности в родах, требуется соблюдение мер предосторожности для предотвращения инфицирования новорожденного, у которого инфекция может протекать более тяжело.

Диагностика. Диагноз устанавливается при обнаружении возбудителя в кале. Известно почти 2000 различных серотипов сальмонелл.

Профилактика. При наличии у беременной женщины подтвержденного сальмонеллеза или диареи непосредственно перед родами следует провести исследование кала на присутствие патогенных бактерий. Если женщина все еще выделяет сальмонеллы, следует по возможности предотвратить их передачу новорожденному через кал. До сих пор не был дан удовлетворительный ответ на вопрос о степени риска, которому подвергается новорожденный во время родов в случае, если его мать является носительницей сальмонеллеза либо больна им. Стандартные рекомендации по гигиене легко соблюдаются во время родов, однако им довольно трудно следовать во время влагалищного родоразрешения. Вероятно, достаточными мерами будут являться тщательное наблюдение за новорожденным и раннее начало терапии. Кесарево сечение оправдано лишь в случае высокого риска для ребенка. После родов мать и ребенок не должны находиться вместе; грудное вскармливание

обеспечивает наилучшую профилактику для ребенка, а грудное молоко является пищей, обладающей лучшими пробиотическими свойствами. Довольно хорошие результаты были получены при лечении женщин, экскретирующих сальмонелл, с использованием пробиотических бактериальных взвесей, содержащих лактобациллы.

Инфекции, вызываемые *Campylobacter fetus* и *C. jejuni*

Возбудитель и клиническая картина. Эти возбудители довольно распространены среди животных. Благодаря непрерывному совершенствованию методов диагностики эти бактерии теперь чаще обнаруживаются как возбудители диареи и инфекций, сопровождающихся лихорадкой. В последние годы эти возбудители, особенно *Campylobacter jejuni*, приобрели особенно большое значение. Бактериemia развивается нередко, поэтому возбудитель может попасть к плоду гематогенным путем.

Передача возбудителя. Инфекция передается через инфицированных животных или контаминированную пищу.

Диагностика. Получение культуры возбудителя из крови, амниотической жидкости или шейки матки.

Риск для ребенка. Последствиями системной инфекции у матери могут быть следующие состояния:

- ▶ септический выкидыш;
- ▶ сепсис, индуцирующий преждевременные роды;
- ▶ сепсис, вызывающий смерть плода.

Имеются несколько сообщений о случаях внутриутробной инфекции и гибели плода, вызванных *Campylobacter fetus*.

Терапия:

- ▶ эритромицин, 4 × 500 мг/сут.;
- ▶ аминопенициллины (например, ампициллин, амоксициллин);

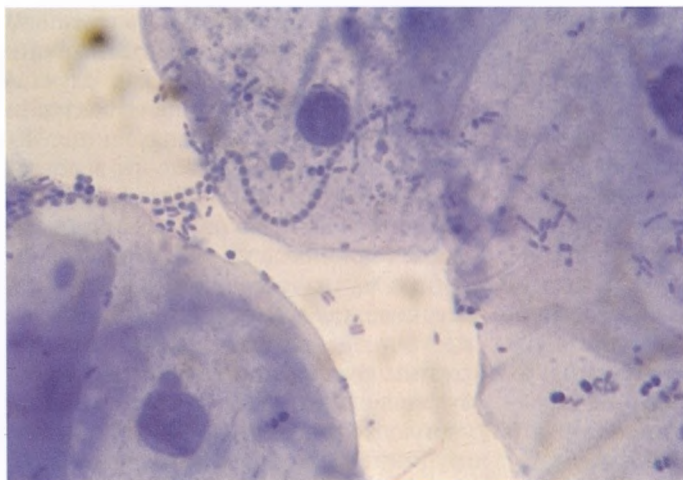


Рис. 8.21 Стрептококки группы В во влагалище. Влажный препарат, окрашенный 0,1% раствором метиленового синего, исследуется с увеличением $\times 100$. Такие длинные цепи стрептококков являются редкостью. Обычно удается найти 2, 3 или 4 бактерии, располагающиеся вблизи друг от друга. Часто обнаруживаются и другие бактерии. Диагноз может быть поставлен только на основании микробиологического исследования.

- ▶ метронидазол или другой препарат из группы 5-нитроимидазола;
- ▶ азитромицин;
- ▶ клиндамицин.

вспышки часто захватывают всеобщее внимание. Возможность лихорадки Ку должна рассматриваться в случае возникновения лихорадки неясного генеза после контакта с животными.

Лихорадка Ку

Эта зоонозная инфекция вызывается микроорганизмом *Coxiella burnetii* из семейства *Rickettsiaceae*, который размножается только внутри клеток хозяина и высокоустойчив к воздействию факторов окружающей среды. Возбудитель иногда передается человеку от овец или других домашних животных, а также при вдыхании загрязненной пыли. Заболевание проявляется головной болью, лихорадкой, мышечными болями и другими симптомами. Обнаружение возбудителя является трудной задачей и требует использования специальных культуральных сред.

Влияние на исход беременности. Описаны случаи инфекции плаценты, имеются сообщения о выкидышах, мертворождениях и преждевременных родах. Случаи прямого повреждения плода вследствие воздействия возбудителя неизвестны. В Германии, благодаря контролю над домашним скотом, заболевание наблюдается редко. Поэтому данная инфекция вряд ли играет сколько-нибудь значимую роль, а ее редкие

Инфекции, вызываемые стрептококками группы В

Стрептококки группы В имеют клиническое значение только во время беременности. Их колонии часто присутствуют во влагалище, не причиняя никакого вреда. Эти бактерии являются одной из основных причин неонатальной смертности и заболеваемости. У детей мы выделяем ранние и отдаленные стрептококковые инфекции.

В связи с тем, что проблема этих инфекций была признана еще в 1970-х годах, благодаря проведению последовательных профилактических мероприятий частота инвазивных инфекций снизилась с 2–3 на 1000 живых новорожденных до 1,5, а затем, в течение последних 10 лет, до 0,5.

Возбудитель. Стрептококки группы В (по *Lancefield*), также называемые *Streptococcus agalactiae*, принадлежат к роду *Streptococcus* семейства *Streptococcaceae* и представляют собой грамположительные кокки. Известно 4 различных серотипа (по антигенам полисахари-

дов) и подтипа (по белковому антигену).

До 1970-х годов эти бактерии считались безвредными сапрофитами. В настоящее время известно, что стрептококки группы В являются наиболее частыми возбудителями серьезных инфекций у новорожденных.

Распространенность и частота. Стрептококки группы В являются частью нормальной кишечной флоры у 20–30% взрослых людей. Полная элиминация бактерий кишечной флоры не представляется возможной. У женщин эти бактерии из ануса проникают во влагалище и мочевого пузыря. У 10–30% беременных стрептококки группы В обнаруживаются во влагалище (выращиваются на специальной среде). Их концентрация во влагалище варьирует. Они могут присутствовать здесь как наряду с лактобациллами, в малых количествах, не обнаруживаясь микроскопически, так и сами по себе, в больших количествах (рис. 8.21). Во влагалище стрептококки не вызывают воспалительной реакции; как и почти все кишечные бактерии, они только колонизируют влагалище. Присутствие стрептококков группы В в моче является признаком массивной колонизации, которая сопряжена с высоким риском передачи инфекции новорожденному.

Передача инфекции ребенку. Инфицирование ребенка обычно происходит в родовом канале. В отдельных случаях стрептококки группы В могут также проникать через интактные плодные оболочки и инфицировать плод внутриутробно. Риск инфекции повышается при увеличении концентрации бактерий, при вдыхании бактерий ребенком во время родов и при незрелости плода. В отсутствие профилактических мероприятий у женщин, колонизированных стрептококками, заболевает 1–2% детей.

Заболевание матери. Стрептококки группы В сами по себе не представляют риска для матери, так как редко вызывают конкретные заболевания. При

обнаружении стрептококков группы В при эндометрите или перитоните они могут быть заподозрены как случайные возбудители. Так как эти бактерии часто колонизируют влагалище, их присутствие при воспалении в пограничных с влагалищем областях не обязательно указывает на то, что они являются причиной инфекции. Даже несмотря на их частое обнаружение при вагините (например, плазмодитарноклеточный вагинит) стрептококки группы В не всегда являются его возбудителем; это скорее отражает более частую колонизацию стрептококками группы В, число которых тем выше, чем более выражено нарушение микрофлоры влагалища.

Риск для ребенка. Наибольшая степень риска соответствует большому количеству бактерий, вдоху, совершенному новорожденным во время фазы изгнания, и его незрелости.

Существует две формы перинатальных и неонатальных инфекций: *ранняя* инфекция, которая приобретается во время родов и развивается в течение первых 24–48 часов, и *поздняя* инфекция, которая, вероятно, является результатом нозокомиальной инфекции и проявляется лишь через 8–10 дней после родов.

Наиболее опасной формой является ранняя инфекция; она протекает быстро, начинается с относительно неспецифических симптомов, таких как нарушение легочной адаптации, хрипы на выдохе, слабый тонус, брадикардия, признаки цианоза, приступы апноэ и вялое сосание. Эти проявления быстро приводят к истощению ребенка, развитию пневмонии и сепсиса.

Формы инфекции:

- ▶ респираторный дистресс-синдром (РДС);
- ▶ пневмония (80–90% этих детей);
- ▶ менингит/сепсис;
- ▶ внутриутробная гибель плода.

До сих пор не была доказана возможность связи между преждевременным разрывом плодных оболочек и коло-

низацией влагалища стрептококками группы В.

Диагностика:

Мать: мазки из влагалища и прямой кишки берутся при сроке беременности 35–38 нед. или перед родами и переносятся в транспортную среду:

- ▶ культуральное исследование на селективной среде с регистрацией результата в дневнике наблюдения беременности;
- ▶ быстрый тест для серологической диагностики стрептококков группы В (СГВ) (менее чувствителен);
- ▶ серологическое исследование (при низком титре антител риск для плода повышается).

Ребенок: обнаружение возбудителя после родов:

- ▶ микроскопия желудочного секрета (быстрый тест);
- ▶ быстрые тесты для серологического выявления СГВ в желудочном секрете или мазке;
- ▶ культуральное исследование на селективной среде.

Терапия:

Профилактическое лечение беременных при обнаружении стрептококков группы В:

- ▶ Системные антибиотики (рекомендация Центра контроля заболеваний — ЦКЗ):
 - во время родов: пенициллин G (в/в, сначала 5 млн МЕ, затем 2,5 млн через каждые 4 часа до родоразрешения), ампициллин (в/в, сначала 2 г, затем по 1 г через каждые 4 часа);
 - при низком риске аллергии: цефалоспорины второго поколения (сначала 2 г, затем по 1 г через каждые 8 часов);
 - при высоком риске аллергии: эритромицин (500 мг через каждые 6 часов), клиндамицин (900 мг через каждые 8 часов).
- ▶ При появлении у беременной женщины симптоматики (например, преждевременные роды, сглаживание и раскрытие шейки матки либо преждевременное излитие около-

плодных вод, лихорадка) рекомендовано проведение антибиотикотерапии (например, амоксициллин внутрь или в/в). До начала терапии следует провести микроскопическое исследование нативного препарата и взять мазок для бактериологического исследования.

- ▶ Снижение содержания стрептококков группы В во время беременности или до родов:
 - понижение pH влагалища в течение нескольких недель (например, при помощи вагинальных таблеток с аскорбиновой кислотой).
 - гексетидин или декалиниум хлорид местно в течение 1 нед.;
 - амоксициллин (3 × 1 г/сут. в течение 5 дней).

Профилактика у детей:

- ▶ Тщательное клиническое наблюдение.
- ▶ Поиск возбудителя в желудочном секрете и в мазке.
- ▶ Ранний перевод ребенка в детский стационар при выявлении малейших признаков инфекции.
- ▶ Если мать получила профилактическое лечение, проведения постнатальной химиопрофилактики у ребенка, при нормальном его состоянии, не требуется.
- ▶ При незрелости ребенка терапия высокими дозами антител.
- ▶ При преждевременном излитии околоплодных вод (более 12 ч до родов) и незрелости ребенка возможна терапия антибиотиками.

Рекомендации по профилактике (в соответствии

с рекомендациями ЦКЗ в 2002 г.)

Основой этих рекомендаций является пренатальный скрининг всех беременных женщин на стрептококки группы В.

При сроке беременности 35–37 нед. берутся влагалищный и ректальный мазки для выявления СГВ на селективной среде. Во время родов химиопрофилактика проводится следующим категориям женщин:

- ▶ всем беременным, у которых СГВ были обнаружены при сроке беременности 35–37 нед.;

- ▶ всем беременным, у которых СГВ были обнаружены в моче, независимо от срока беременности;
- ▶ всем беременным, у которых при предшествующей беременности ребенок болел инвазивной формой инфекции;
- ▶ всем беременным с подтвержденным диагнозом инфекции, вызванной СГВ, до получения отрицательного результата теста на СГВ;
- ▶ при начале преждевременных родов при сроке до 37 нед. беременности.

Примечание. В настоящее время имеется несколько рекомендаций относительно действий в случае обнаружения СГВ при беременности. Тем не менее, до сих пор дискутируется необходимость проведения профилактической терапии у всех женщин с СГВ. Проведя микроскопическую оценку влагалишной флоры, врач-акушер может легко дифференцировать низкую и высокую степень колонизации. При малом количестве СГВ (по результатам микробиологического исследования) нормально протекающие роды вряд ли будут сопряжены с повышенным риском инфицирования. К сожалению, исследования на эту тему не проводились. Локальные методы воздействия позволяют не только снизить концентрацию СГВ во влагалище, но и даже добиться их полной элиминации. В частности, может использоваться длительное «закисление» (влагалищные таблетки с аскорбиновой кислотой с замедленным высвобождением), возможно, в комбинации с дезинфицирующими средствами и одновременной профилактикой микробной контаминации со стороны ануса (гигиена области ануса и вульвы с использованием средств, содержащих лавандовое масло).

Бактериальный вагиноз

Вызывает удивление, что тяжелые нарушения микрофлоры влагалища почти не влияют на способность к зача-



Рис. 8.22 Инфекция раны после эпизиотомии у 23-летней пациентки; 6-й день после операции.

тию. Однако во время беременности высокие концентрации факультативно-патогенных микроорганизмов часто являются причиной хориоамнионита и преждевременных родов. Помимо этого значительно возрастает частота послеродовых инфекций. Все это указывает на необходимость нормализации влагалишной флоры у беременных.

Возбудители и распространенность. Возбудителями являются *Gardnerella vaginalis* и разнообразные бактерии кишечной группы, в особенности анаэробы. В связи с возросшим вниманием к бактериальному вагинозу его частота снизилась и в настоящее время он обнаруживается лишь примерно у 5% беременных женщин.

Клиническая картина. Жидкие сливкообразные выделения белого цвета. Они имеют неприятный рыбный за-

***Escherichia coli* и другие патогенные представители кишечной флоры**

пах и рН около 5,0. Обнаружение типичных ключевых клеток при микроскопическом исследовании выделений облегчает диагностику этого заболевания.

У некоторых пациенток микрофлора влагалища нормализуется при усилении эстрогенного воздействия и снижении частоты половых актов.

В связи с высоким содержанием факультативно-патогенных микробов у женщин с бактериальным вагинозом отмечается пятикратное увеличение частоты поздних выкидышей, преждевременных родов и восходящих послеродовых инфекций, инфекций раны после эпизиотомии (рис. 8.22), послеродового эндометрита и перитонита после кесарева сечения по сравнению с пациентками, имеющими нормальную лактобациллярную флору.

Терапия и профилактика. До тех пор пока бактериальный вагиноз представляет собой локально-отграниченную проблему, местная терапия является наиболее подходящей. На ранних сроках беременности обычно достаточной мерой является понижение рН влагалища при помощи аскорбиновой кислоты (0,5–1 табл. с замедленным высвобождением препарата в сутки). Альтернативными вариантами являются однократное местное применение 500 мг метронидазола или, при наличии патогенных анаэробных бактерий, местных дезинфицирующих средств (декалиниум хлорид, гексетидин).

При подозрении на инфицирование плодных оболочек или плода необходима пероральная терапия. Симптомами данных состояний могут быть преждевременные роды, повышение уровня воспалительных маркеров, укорочение шейки матки, открытие внутреннего маточного зева, пролабирование плодного пузыря и боль, которые требуют пристального внимания (см. также Профилактика позднего выкидыша и преждевременных родов, с. 293).

Помимо стрептококков группы В одним из важнейших возбудителей неонатальных инфекций является *E. coli*. Помимо этого, *E. coli* является значимой причиной позднего выкидыша и преждевременных родов. Поэтому высокое содержание *E. coli* или других кишечных бактерий у женщин групп высокого риска требует серьезного внимания. Факторами высокого риска являются: наличие в анамнезе позднего выкидыша, преждевременных родов, угроза преждевременных родов и преждевременного излития околоплодных вод, в особенности при незрелости ребенка.

Терапия. На стадии нарушения микрофлоры влагалища может быть проведена местная терапия, например, веществами, понижающими рН влагалища, или местными дезинфектантами, с последующей комбинированной терапией, включающей снижение рН влагалища и гигиену области ануса и вульвы с использованием средств, содержащих лавандовое масло.

В остальных случаях показана пероральная терапия амоксициллином или цефалоспорином; использование последних даже предпочтительнее, так как некоторые штаммы *E. coli* обладают резистентностью к амоксициллину (в связи с чем необходимо определение антибиотикограммы). При проведении терапии антибиотиками необходимо одновременное снижение рН влагалища, что способствует росту лактобацилл, которые в противном случае угнетаются.

Если *E. coli* обнаруживают при излитии околоплодных вод и незрелости плода, это может иметь такие же серьезные последствия, как присутствие стрептококков группы В, и требует назначения эффективной терапии антибиотиками.

Обнаружение у беременных других *Enterobacteriaceae*, таких как *Klebsiella pneumoniae*, особенно после излития околоплодных вод, также заслуживает серьезного отношения (см. табл. 8.12, с. 300).

Инфекции, вызывающие поздние выкидыши, невынашивание беременности и преждевременные роды

В Германии около 5–7% всех беременностей заканчиваются преждевременно, при сроке до 38 нед., а 1% – при сроке до 32 нед. беременности. В клинических центрах эти показатели еще выше. Данные по частоте поздних выкидышей отсутствуют. В настоящее время для по меньшей мере половины этих осложнений может быть прослежена инфекционная этиология. При этом гематогенные инфекции, вызываемые подтвержденным возбудителем (например, *Listeria*, *Campylobacter jejuni*), обнаруживаются лишь изредка. Патогенные микроорганизмы, вызывающие цервицит, такие как гонококки или хламидии, в данной ситуации также выявляются редко. Большинство этих инфекций вызывается безвредными в обычной ситуации кишечными бактериями, восходящими из влагалища. Риск повторной инфекции относительно высок и составляет 60%.

Шейка матки играет важную роль в развитии восходящей инфекции. Иногда в ней наблюдаются такие характерные для беременности изменения, как выраженная гиперплазия, сопровождающаяся обильной лейкореей (рис. 8.23) или большой цервикальный полип (рис. 8.24). При некрозе полипа последний представляет собой очень хорошую среду для развития бактерий.

Однако намного чаще наблюдаются такие анамnestические факторы риска, как состояние после конизации шейки матки, повторные выскабливания полости матки, пролапс плодного пузыря, поздний выкидыш, невынашивание беременности и преждевременные роды. Когда эти женщины приходят для контрольного осмотра после позднего выкидыша или преждевременных родов, микрофлора влагалища у них обычно нормальная. У женщин, перенесших несколько поздних выкидышей, цервикальный



Рис. 8.23 Гиперплазия влагалищной части шейки матки у 26-летней пациентки при сроке беременности 22 нед.

канал нередко зияет (рис. 8.25). Нормальная по длине шейка матки (50 мм) и слизь цервикального канала обычно представляют собой хороший барьер против патогенных микроорганизмов, восходящих из влагалища.

Поздний выкидыш или преждевременные роды почти всегда происходят лишь при одновременной реализации нескольких неблагоприятных условий:

- ▶ Увеличение количества кишечных бактерий во влагалище.
- ▶ Присутствие анаэробов, под действием протеаз которых нарушаются защитные свойства шейечной слизи.
- ▶ Неполноценная лактобациллярная флора (атипичные лактобациллы).
- ▶ Несостоятельность шейки матки (анатомическая несостоятельность), хирургическое повреждение шейки матки (вследствие конизации, дилатации).
- ▶ Ослабление местного иммунитета.
- ▶ Стрессовые ситуации.
- ▶ Тяжелый психологический стресс.

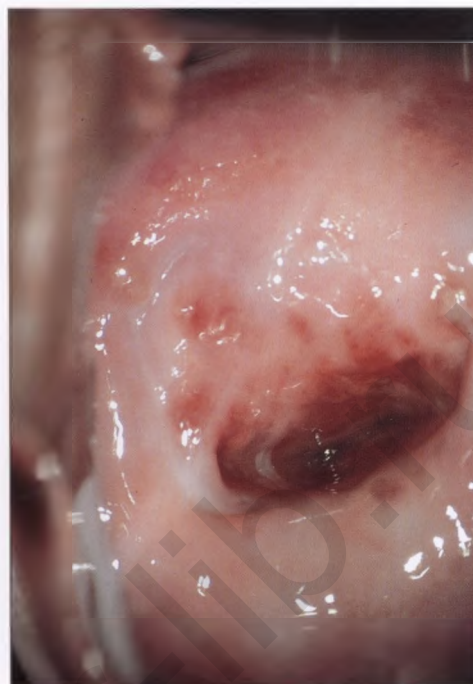


Рис. 8.24 Большой слегка некротизированный цервикальный полип у 25-летней пациентки, при сроке беременности 6 нед.

Рис. 8.25 Зияющий цервикальный канал у 27-летней пациентки, перенесшей 4 поздних выкидыша.

Таблица 8.11 Соотношение между состоянием микрофлоры влагалища и частотой преждевременных родов (исключая случаи позднего выкидыша) (Исследование университетской клиники женских болезней, Фрайбург, Германия, 1985. Группы соответствуют данным микроскопического исследования препаратов, окрашенных по Граму, при поступлении женщин на роды.)

	Количество женщин	Частота родоразрешения до 37 нед. беременности
Общее количество беременных женщин	1031 (100%)	45 (4%)
– лактобациллы	731 (72%)	14 (2%)
– смешанная флора	154 (15%)	20 (13%)
– выраженное нарушение флоры/бактериальный вагиноз	138 (13%)	11 (8%)

В таблице 8.11 представлены результаты нашего собственного исследования, посвященного роли влагалищной флоры в преждевременном прерывании беременности.

В случае если инфекция возникает до срока жизнеспособности плода, беременность заканчивается поздним выкидышем. Причиной большинства этих случаев является инфекция, вызванная кишечными бактериями, т.е. собственной флорой организма. При этом прогнозировать, какие из этих

бактерий вызовут инфекцию, довольно трудно. Сокращения матки появляются сразу же после инфицирования плодного пузыря и плода, причем это нередко приводит к пролабированию плодного пузыря и, в конечном счете, изгнанию плода. В противном случае мать подвергается опасности тяжелой инфекции.

Ранее считалось, что тщательный контроль бактериальной флоры влагалища и определение маркеров воспалительного процесса может способст-



Рис. 8.26 Пропалс плодного пузыря при сроке беременности 24 нед. у 26-летней пациентки, беременной двойней.



Рис. 8.27 Пропалс инфицированного плодного пузыря (лейкоцитарный осадок, стрелка) при третьем по счету позднем выкидыше (18 нед. беременности) у пациентки 23 лет.

воват раннему выявлению риска инфекции или начальной стадии инфекции, предотвращая, таким образом, поздний выкидыш или преждевременные роды. К сожалению, эти ожидания до сих пор не оправдались. Это может быть связано как с локализованным характером инфекции на начальных ее стадиях, так и с ограниченными возможностями диагностики. Известно, что некоторые возбудители не выявляются при стандартном бактериологическом исследовании по причине своей нестабильности и, отчасти, из-за трудностей получения их культуры. Следовательно, больший смысл приобретают мероприятия по общему улучшению микрофлоры влагалища на ранних сроках беременности.

Источником нежелательных бактерий во влагалище обычно является анальная область. В силу ряда анатомических факторов гигиена и уход за анальной областью затруднены.

Многие пациентки пренебрегают гигиеной этой области. В связи с невозможностью визуального осмотра анальной области, любая ее оценка выполняется пальпаторно. Данная неблагоприятная в плане гигиены ситуация и объясняет частую диссеминацию бактерий.

Пропалс плодного пузыря без признаков инфекции амниотической полости (рис.8.26) не обязательно приводит к немедленным преждевременным родам; пропалс может сохраняться в течение многих недель.

В противоположность этому в случае инфекции амниотической полости изгнание плода становится непредотвратимым, даже при назначении антибиотиков. На рисунке 8.27 показан пропалс плодного пузыря при сроке беременности 18 нед. у пациентки, уже перенесшей два поздних выкидыша. В плодном пузыре содержится много лейкоцитарного осадка, что является признаком инфекции амниотической полости. Маркеры воспаления (лейко-

цитоз крови, СРБ) у матери не повышались, отмечалось лишь легкое нарушение микрофлоры влагалища, которую представляли лактобациллы и некоторые кишечные бактерии (*E. coli*). Патогистологическое исследование подтвердило наличие хориоамнионита и массивной пневмонии у плода.

Профилактика позднего выкидыша и преждевременных родов

Факторами риска возникновения позднего выкидыша, невынашивания беременности и преждевременных родов являются следующие состояния, представленные в порядке убывания значимости:

- ▶ анамнез пациентки (состояние после позднего выкидыша, невынашивания беременности или перенесенных преждевременных родов);
- ▶ инфекции;
- ▶ изменения шейки матки;
- ▶ нарушения микрофлоры влагалища;
- ▶ стресс, беспокойство.

Некоторые из этих факторов риска могут быть устранены либо влияние их может быть уменьшено.

Интенсивность терапевтических мероприятий зависит от анамнеза пациентки и текущего состояния. Для женщин, уже перенесших несколько поздних выкидышей, риск их рецидива превышает 60%.

Описанный далее подход оказался неэффективным (повторная потеря ребенка) лишь у 2 из 55 подобных женщин:

- ▶ активная помощь при личном участии врача;
- ▶ долгосрочные меры по улучшению состояния влагалищной флоры (ежедневное введение влагалищных таблеток с аскорбиновой кислотой с замедленным высвобождением);
- ▶ наложение кругового шва на шейку матки (серкляж) на 14-й неделе беременности (рис. 8.28); возможно даже полное закрытие наружного зева цервикального канала;

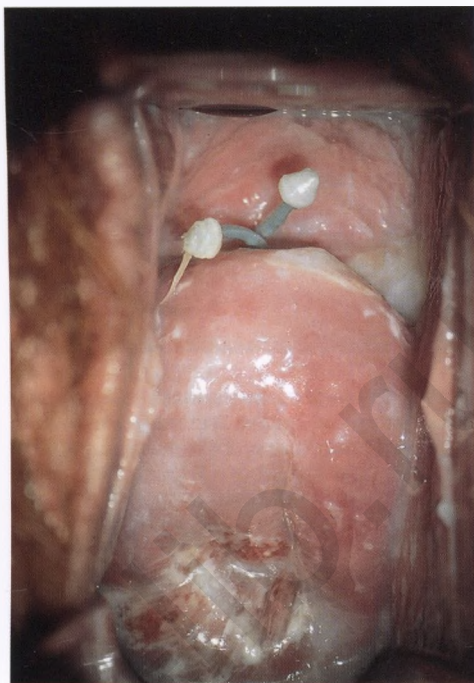


Рис. 8.28 Пациентка, имеющая в анамнезе два поздних выкидыша; на снимке изображен круговой шов, наложенный на шейку матки при сроке беременности 19 нед.

- ▶ регулярный осмотр с использованием зеркал;
- ▶ оценка влагалищной флоры (определение pH, микроскопия, микробиологическое исследование при лейкорее, схватках или при сглаживании шейки матки);
- ▶ измерение шейки матки при помощи ультразвукового исследования (определение длины, оценка внутреннего зева цервикального канала на предмет раскрытия: воронкообразное расширение цервикального канала);
- ▶ профилактическое назначение антибиотиков при серкляже в случае обнаружения возбудителей, повышения уровня маркеров воспаления или при сокращениях матки (повторный курс проводится за неделю до срока беременности, на котором произошел выкидыш при предшествующей беременности);
- ▶ седативная терапия путем раннего назначения магнезии; предотвращение стрессовых ситуаций;

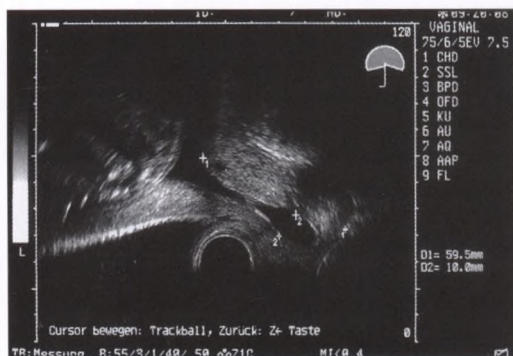


Рис. 8.29 На сонограмме показана имеющая форму песочных часов пролабировавшая часть плодного пузыря, сформировавшаяся при наложении при сроке 24 нед. беременности кругового шва у пациентки, имеющей в анамнезе три поздних выкидыша.



Рис. 8.30 У пациентки (той же, что на рис. 8.29) в наружном зеве цервикального канала просматривается плодный пузырь. Женщина была родоразрешена при сроке беременности 28 нед. путем операции кесарева сечения.

- ▶ постоянный уход за анальной и вульварной областью путем применения мазей, содержащих лавандовое масло, что позволяет снизить количество патогенных микроорганизмов в анувульварной области.

В случае если круговой шов накладывается на шейку матки после того, как плодный пузырь уже визуализируется вглубине цервикального канала, прогноз ухудшается. На сонограмме (рис. 8.29) показан круговой шов, который был наложен на проксимальную часть шейки матки при сроке беременности 24 нед. Однако дальнейшее растяжение имеющей форму песочных часов части плодного пузыря, расположенной в цервикальном канале, привело к расширению дистального отдела последнего, в результате чего плодный пузырь стал просматриваться через наружный зев цервикального канала (рис. 8.30).

У беременных женщин с меньшей степенью риска преждевременных родов достаточной мерой может быть нормализация влагалищной флоры при помощи вагинальных таблеток с замедленным высвобождением витамина С. У некоторых женщин улучшение может наступить при использовании кругового pessaria (рис. 8.31). Выбор того или иного варианта терапии зависит от его доступности, степени риска и согласия пациентки.

Преждевременный разрыв плодных оболочек и инфекция

Причиной преждевременного излития околоплодных вод является снижение прочности оболочек плодного пузыря и повышение давления внутри него. Оба этих состояния могут быть следст-

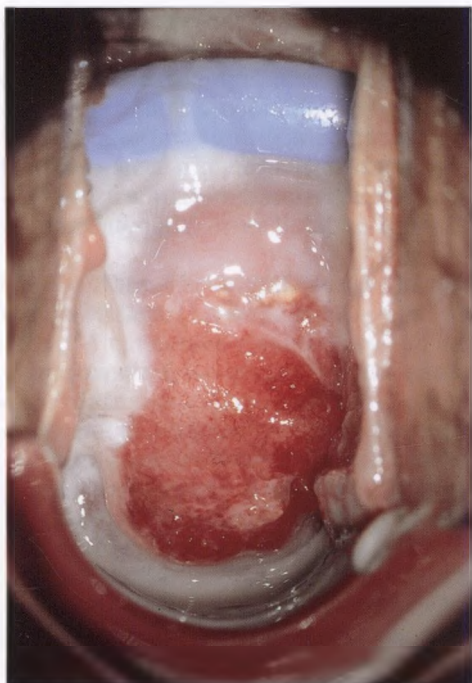


Рис. 8.31 Круговой пессарий (Arabin) при сроке беременности 29 нед. у 29-летней пациентки с двумя выкидышами в анамнезе.

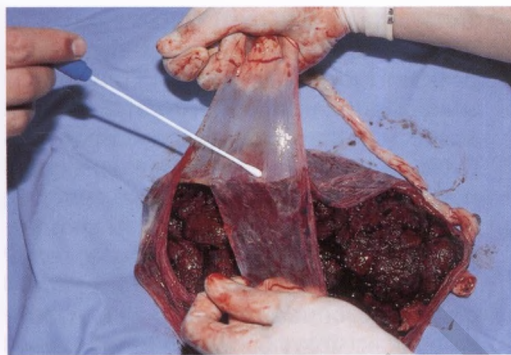


Рис. 8.32 После родов для обнаружения бактерий, проникших через плодные оболочки, мазок берется из межоболочечного пространства.

вием воспаления при инфекции. Оболочка плодного пузыря может быть достаточно прочной, свидетельством чего являются случаи пролапса плодного пузыря, сохраняющегося в течение многих недель (рис. 8.26, с. 292). Выявление локальной инфекции является трудной и поэтому не всегда выполнимой задачей.

Подтверждение того, что бактерии способны проникать через плодные оболочки, было получено в ходе исследований, при которых патогенные микроорганизмы высевались из амниотической жидкости, полученной при трансабдоминальной пункции плодного пузыря. Культура бактерий иногда может быть получена из мазков, взятых из пространства между плодными оболочками (рис. 8.32), особенно если преждевременные роды сопровождаются признаками инфекции.

Однако не во всех случаях преждевременного излития околоплодных вод при незрелом плоде могут быть обнаружены патогенные микроорганизмы либо признаки, указывающие на инфекционную этиологию данного состояния. Это может быть связано с техническими сложностями; хориоамнионит изначально является локальным процессом, и очаги инфекции не всегда могут быть обнаружены при исследовании.

Клиническая картина. У беременных женщин преждевременному излитию околоплодных вод часто предшествует лишь незначительная симптоматика. Немногие из них отмечают начало родовой деятельности непосредственно перед излитием вод. Лихорадка также наблюдается редко. Иногда женщины указывают на усиление выделений или на предшествующее стрессовое событие.

Возбудители. Для патогенных бактерий, вызывающих тяжелые воспалительные реакции, таких как гонококки и трихомонады, причинная связь с преждевременным излитием околоплодных вод была подтверждена рядом проспективных исследований и является вполне логичной. Хламидии, вызывающие только легкую воспалительную реакцию (цервицит, эндометрит) и присутствующие лишь в небольших количествах, также могут быть причиной преждевременных родов. Однако их роль в генезе этого состояния мало значима, что подтверждается тем фактом, что обязательный скрининг хламидийной инфекции и ее лечение не влияют на частоту преждевременных родов

При встречающихся намного чаще нарушениях влагалищной микрофлоры, вызываемых кишечными бактериями (бактериальный вагиноз, не вызывающий воспалительной реакции во влагалище и шейке матки), связь последних с преждевременными родами доказать значительно труднее. В данной ситуации включается механизм индукции простагландинами.

Диагностика при незрелости плода:

- ▶ Осмотр в зеркалах; обнаружение во влагалище жидкости с хлопьями сыровидной смазки; определение рН жидкости (см. рис. 6.3, с. 94).
- ▶ Клиническая оценка шейки матки, матки и выделений.
- ▶ Микробиологическое исследование.
- ▶ Ультразвуковая оценка шейки матки.
- ▶ Лабораторные параметры обычно в пределах нормы.

Ранние признаки угрожающего излития околоплодных вод:

- ▶ Укорочение и сглаживание шейки матки (воронкообразное расширение цервикального канала).
- ▶ Появление преждевременных сокращений матки.
- ▶ Повышенное содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в шейке матки и амниотической жидкости (пока не является стандартным тестом).

Излитию околоплодных вод предшествует локальное повреждение оболочки плодного пузыря, приводящее к выделению фетального фибронектина. В настоящее время стало возможным определение последнего в цервикальном секрете при помощи иммунного анализа на фетальный фибронектин.

Терапия при незрелости плода. После излития околоплодных вод состав микрофлоры влагалища изменяется — медленно в случае нормальной лактобациллярной флоры и очень быстро, если причиной излития вод был хориоамнионит и затем амнионит. Возможность пролонгирования беременности на несколько дней зависит от срока беременности и состояния плода. При этом используются:

- ▶ Седативная терапия.
- ▶ Подавление сократительной деятельности матки (токолиз).
- ▶ При наличии нормальной лактобациллярной флоры сначала можно обойтись без антибиотиков.
- ▶ Антибиотики назначаются во всех случаях нарушения влагалищной флоры или неоднозначности результатов бактериологического исследования. Продолжительность начального курса 5 дней, используются амоксициллин, ампициллин/сульбактам (Уназин); другие антибиотики (цефалоспорины) применяются при наличии клинических и микробиологических показаний.
- ▶ Повышение кислотности влагалища для подавления роста кишечных бактерий.
- ▶ При неизбежности преждевременных родов для ускорения созревания легких плода назначается кортизон.

Тщательный бактериологический контроль и повторное определение уровня воспалительных маркеров в крови позволяют диагностировать ситуацию, опасную как для матери, так и для ребенка.

Продолжительное назначение антибиотиков способствует селекции возбудителей, не чувствительных к таким высокоэффективным препаратам,

как меропенем. Прерывистая антибактериальная терапия или смена антибиотика с одновременной поддержкой лактобациллярной флоры путем назначения влагалищных таблеток с витамином С замедляют развитие резистентности к антибиотикам.

Синдром амниотической инфекции (САИ)

На начальных этапах инфекция плодных оболочек является отграниченным процессом, который при возникновении маточных сокращений, лихорадки и повышении уровня маркеров воспаления называется хориоамнионитом. При появлении клинической симптоматики родоразрешение может быть отложено лишь на непродолжительное время даже при использовании антибиотиков. В связи с невозможностью адекватной терапии плода беременность должна быть прервана, нередко при помощи кесарева сечения, при условии, что срок беременности позволяет сделать это.

Клиническая картина. Развернутая клиническая картина с плацентитом, амнионитом, децидуитом, инфекцией пуповины и плода наблюдается крайне редко. В большинстве случаев приходится иметь дело с субфебрильной лихорадкой и умеренно выраженной воспалительной реакцией со стороны крови.

Риск для плода. Основную опасность для плода представляет его незрелость. Лишь у некоторых детей после рождения обнаруживаются признаки инфекции. В связи с невозможностью исключения риска инфицирования ребенку назначается профилактическая терапия антибиотиками, необходимость которой тем больше, чем меньше гестационный возраст плода.

Возбудители. Возбудителями могут быть любые бактерии, присутствующие во влагалище, в особенности *E. coli* и другие кишечные бактерии. Высокопато-

генные бактерии, такие как стрептококки группы А, обнаруживаются редко, однако в случае выявления они заслуживают самого серьезного отношения. *Staphylococcus aureus* уже перестает быть факультативно-патогенным микроорганизмом.

Факторы риска:

- ▶ преждевременное излитие околоплодных вод;
- ▶ преждевременные маточные сокращения;
- ▶ бактериальный вагиноз;
- ▶ нарушения микрофлоры влагалища;
- ▶ присутствие во влагалище таких патогенов, как *Listeria*, гонококки, стрептококки группы А, *Staphylococcus aureus*;
- ▶ высокое содержание других факультативно-патогенных микроорганизмов: стрептококков группы В, *Escherichia coli* и *Haemophilus influenzae*.

Решающими прогностическими факторами для ребенка являются его гестационный возраст и то, насколько рано была выявлена инфекция и начато лечение.

Диагностика:

- ▶ влагалищная лейкорея (>80 лейкоцитов в поле зрения микроскопа, при увеличении $\times 400$);
- ▶ обнаружение возбудителя в цервикальном мазке или амниотической жидкости;
- ▶ температурная реакция у матери;
- ▶ увеличение частоты сердечных сокращений у плода;
- ▶ лейкоцитоз у матери;
- ▶ увеличение уровня сывороточного СРБ у матери;
- ▶ гистологическое исследование плодных оболочек (окончательное подтверждение инфекции).

Стимуляция родовой деятельности и сопутствующая терапия. И то и другое определяется сроком беременности. При достаточной зрелости плода должно быть проведено немедленное родоразрешение. При невозможности влагалищных родов должно быть проведено абдо-

минальное родоразрешение. Если терапия антибиотиками еще не была начата либо необходимости в ней не было, ее следует отложить до того момента, пока не будет пережата пуповина, что позволит педиатру провести бактериологическое исследование плода до начала терапии антибиотиками у матери. Разумеется, в тяжелых случаях данное обстоятельство не должно служить поводом для задержки с терапией, которая должна быть начата немедленно. Тем не менее, у большинства пациенток инфекция не достигает подобной степени тяжести и описанные выше диагностические мероприятия могут быть проведены.

Кесарево сечение не ухудшает течение амниотической инфекции. Однако проведение адекватной терапии антибиотиками, эффективной в отношении наиболее значимых возбудителей, имеет большое значение.

Также необходимым является тщательное последующее наблюдение за матерью и плодом.

Лихорадка во время беременности

Лихорадка у беременных всегда должна заслуживать самого серьезного внимания, так как может быть проявлением ряда тяжелых инфекций, угрожающих жизни матери и плода.

Диагностика:

- ▶ *Культуральное исследование* крови для исключения листериоза, сепсиса, вызванного *Campylobacter fetus*, сепсиса другой этиологии.
- ▶ *Общий анализ мочи* для исключения пиелонефрита.
- ▶ *Физикальное обследование* беременной женщины: при хориоамнионите матка будет болезненной при надавливании.
- ▶ Осмотр шейки в зеркалах для взятия цервикального мазка с целью бактериологического исследования (бактерии и хламидии).
- ▶ *Микроскопическое исследование* влагалищной флоры (лейкоррея может указывать на местное воспаление).

- ▶ *Лабораторные тесты*, включающие определение уровня СРБ, количества лейкоцитов в крови; определение уровня тромбоцитов и лейкоцитарной формулы для исключения вирусной инфекции.
- ▶ *Серологическое исследование* для исключения первичной цетомегаловирусной инфекции.
- ▶ Исключение малярии на основании данных анамнеза.

Клиническая картина и терапия. При персистенции лихорадки и исключения вирусных инфекций назначается терапия ампициллином (по 2 г 3 раза в день). При обнаружении других возбудителей либо при диагностике других заболеваний назначается соответствующая терапия.

Если лихорадка сохраняется на 3-й день терапии, антибиотик заменяют цефалоспорином второго или третьего поколения, возможно, с добавлением метронидазола.

Опасность лихорадки при беременности обусловлена еще и тем, что повышение температуры может индуцировать начало родовой деятельности. Следует всегда иметь в виду, что хориоамнионит может представлять опасность для плода, поэтому требуется повторное проведение соответствующих диагностических тестов.

Трихомониаз во время беременности

Трихомониаз может возникать и во время беременности (рис. 8.33). Его возможность следует учитывать в том случае, если вагинит сопровождается выделениями и большим количеством лейкоцитов во влагалище. Для диагностики используется влажный препарат, должным образом подготовленный в растворе хлорида натрия.

Терапия включает метронидазол или тинидазол (2 г внутрь) и проводится у обоих половых партнеров. После 14 нед. беременности никаких противопоказаний к поведению этой терапии нет. На ранних сроках беременности



Рис. 8.33 Трихомониаз и цервикальный полип у 24-летней пациентки с беременностью сроком 20 нед.

из предосторожности предпочтение отдается препаратам местного действия, таким как дезинфекционные средства.

Туберкулез во время беременности

(см. с. 230)

Беременность и риск тропических инфекций

Помимо диареи инфекции, которые могут представлять опасность во время поездок в тропические страны, включают в первую очередь малярию, гепатит А и лихорадку денге.

Малярия

Для беременных женщин малярия представляет особенно большую опасность, так как у них она протекает особенно тяжело в силу свойственного беременности легкого угнетения имму-

нитета. Опасный период продолжается до 2 мес. послеродового периода.

Главный риск для плода: перинатальная гибель, преждевременные роды, недостаток массы тела и задержка развития. Большую опасность для плода представляют анемия и тяжесть состояния матери; риск передачи плазмодиев через плаценту имеет меньшее значение.

Клиническая картина. Инфекция начинается с гриппоподобной симптоматики, включающей головную боль, боль в конечностях, усталость. Затем следуют повторные приступы лихорадки, достигающей 40°C и сопровождающейся короткими периодами пониженной температуры и потрясающими ознобами. При более опасной форме малярии, тропической малярии (*Plasmodium falciparum*), приступы лихорадки возникают менее регулярно.

Диагностика. Для обнаружения плазмодиев в эритроцитах проводится микроскопия толстой капли крови (окраска по Гимзе выполняется в специализированных лабораториях). В настоящее время также доступны концентрационные методики и быстрые тесты.

Терапия. Используется хлорохин или, в случае резистентности, мефлохин, возможно, в сочетании с атоваконом и прогуанилом (Маларон).

Применение мефлохина во время беременности не противопоказано.

Профилактика малярии. В связи с ограниченными возможностями химио-профилактики у беременных особую важность приобретает профилактика инфицирования (избегать выхода на улицу в ночное и темное время суток, носить защищающую одежду, москитные сетки и др.).

► **Профилактическая супрессивная терапия:** препараты не предотвращают шизогонию (множественное деление возбудителей) в печени, их прием должен продолжаться до истечения 4 нед. после того, как пациент покинет зону, эндемичную по малярии:

- хлорохин, только для стран Центральной Америки;
- мефлохин является препаратом выбора при беременности начиная с 14 нед.;
- доксициклин (как альтернатива) не должен использоваться после 14 нед. беременности.

► **Каузальная профилактика:** препараты должны приниматься не более 7 дней после выхода из области распространения малярии:

- атовакон/прогуанил (Маларон); опыт применения этого препарата при беременности отсутствует. При низком риске инфекции от профилактики можно воздержаться, противомалярийные препараты могут назначаться в терапевтических дозах (с. 81). Наибольшую опасность малярия представляет для младенцев и детей. При необходимости посещения областей, эндемичных по малярии, могут использоваться хлорохин, мефлохин и прогуанил. Дети, получающие грудное вскармливание, нуждаются в собственной профилактике, так как в грудном молоке создаются недостаточные концентрации этих препаратов.

В качестве общего правила женщинам рекомендуют по мере возможности избегать посещения областей с высоким риском инфицирования малярией во время беременности.

Гепатит А

В странах с высокой заболеваемостью гепатитом А возможно заражение этой инфекцией контактным путем. Риск для плода неизвестен. В случае восприимчивости к данной инфекции (оценивается по серологическому статусу) перед поездкой рекомендуется пройти вакцинацию.

Лихорадка денге

Это заболевание, которое сопровождается лихорадкой и экзантемой, вызывается вирусом, относящимся к группе флавивирусов (флавивирусами также являются вирус гепатита С и возбудитель желтой лихорадки). Опасность для плода заключается в тяжести состояния матери. Очень мало данных, которые указывали бы на повышение частоты преждевременных родов или внутриутробной гибели плода на фоне этой инфекции.

Таблица 8.12 Значение бактерий (и других патогенных микроорганизмов), обнаруживаемых во влагалище

Патогенные микроорганизмы Терапия проводится всегда	Факультативно-патогенные микроорганизмы Терапия проводится при наличии симптоматики или большом количестве микроорганизмов	Непатогенные микроорганизмы Терапия не проводится
<ul style="list-style-type: none"> – Стрептококки группы А – Стрептококки группы G – Гонококки – <i>Staphylococcus aureus</i> – <i>Chlamydia trachomatis</i> – Трихомонады 	<ul style="list-style-type: none"> – <i>E. coli</i> (различные штаммы) – <i>Staphylococcus epidermidis</i> – Стрептококки группы В – Стрептококки группы D (энтерококки) – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – <i>Proteus mirabilis</i> – Микоплазмы – <i>Gardnerella vaginalis</i> – Анаэробы (<i>Bacteroides</i>, пептококки, <i>Porphyromonas</i>, <i>Prevotella</i>, фузобактерии и т.д.) – <i>Acinetobacter</i> – <i>Citrobacter</i> – <i>Candida albicans</i>* 	<ul style="list-style-type: none"> – Лактобациллы – <i>Candida glabrata</i>* – <i>Saccharomyces cerevisiae</i>* (пекарские или пивные дрожжи) – <i>Geotrichum candidum</i>* – <i>Rhodotorula rubra</i>*
<p>Лечение проводится, либо возможность его рассматривается во время беременности:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Candida albicans</i>* – <i>E. coli</i> – Стрептококки группы В – <i>Klebsiella pneumoniae</i> – <i>Haemophilus influenzae</i> – Пневмококки – Микоплазмы 		

* Дрожжевые грибы.

9 Перинатальные и послеродовые инфекции

Инфекции, возникающие в связи с родами

Относительно высокая частота инфекций, сопряженная с процессом рождения ребенка, объясняется наличием таких мест возможного возникновения инфекции, как большая раневая поверхность в матке (плацентарная площадка), раны после эпизиотомии или кесарева сечения, а также лактирующие молочные железы. Тем не менее, организм удивительно хорошо преодолевает риск инфицирования этих областей, в основном за счет усиления кровотока в них.

Опасная ситуация складывается лишь при инфицировании раневой поверхности матки высокопатогенными микроорганизмами, среди которых наибольшие опасения вызывают стрептококки. Они являются единственными бактериями, которые могут привести к развитию молниеносной инфекции и распространиться по всему организму за короткий промежуток времени. Наибольшему риску подвержены женщины, у которых на момент родов имеется недиагностированная контаминация влагалища стрептококками. Возможна также передача возбудителя врачами-акушерами или другим персоналом лечебного учреждения, что скорее является исключением.

Значительно чаще возникают инфекции, вызываемые *Staphylococcus aureus*. Этот возбудитель в норме присутствует на поверхности кожи пациентки и иногда во влагалище. Золотистый стафилококк является основным возбудителем раневой инфекции, абсцессобразующей инфекции и, прежде всего, послеродового мастита. Сепсис,

вызываемый *Staphylococcus aureus* протекает медленнее, чем сепсис, вызываемый стрептококками группы А, благодаря чему успевают развиваться симптомы и признаки, позволяющие заподозрить инфекцию.

Другой большой группой патогенных микроорганизмов являются аэробные кишечные бактерии, такие как *Escherichia coli*, *Klebsiella* и ряд других. Эти бактерии представляют угрозу, когда в большом количестве попадают в полость матки, ткани или брюшную полость, когда местные условия способствуют их размножению, либо когда защитные системы организма ослаблены. То же самое применимо и к анаэробным бактериям. Более 20 лет назад анаэробы иногда вызывали тяжелые инфекции; еще раньше о них почти ничего не было известно как о возбудителях заболеваний, поэтому их не принимали в расчет при выборе терапии.

К инфекциям, возникающим в послеродовом периоде, относятся:

- ▶ послеродовой сепсис;
- ▶ эндометрит;
- ▶ перитонит (восходящая инфекция, ранение кишечника);
- ▶ инфекция раны после эпизиотомии;
- ▶ инфекция раны при надлонном разрезе передней брюшной стенки;
- ▶ абсцессобразующая инфекция в пространстве между гениталиями и кишечником, возникающая после ранения кишечника (неправильное наложение шва, расхождение шва).
- ▶ восходящая хламидийная инфекция;
- ▶ инфекция мочевыводящих путей;
- ▶ послеродовой мастит.

Восходящая послеродовая инфекция

Способствующие факторы

Генитальный тракт, как и абдоминальные раны, особенно восприимчив к бактериальным инфекциям непосредственно после родов. Развитию подобных инфекций способствуют следующие факторы: изменения иммунной системы во время беременности и ее легкое угнетение, широкое сообщение полости матки с влагалищем, что облегчает проникновение в матку большого количества влагалищных бактерий при манипуляциях во время родов, а также травматизация тканей при родоразрешении.

Относительно низкая частота тяжелых инфекций после родов отчасти объясняется физиологическим усиленным кровотоком в области гениталий, что способствует поступлению сюда большого количества гуморальных и клеточных защитных факторов.

Факторы, способствующие развитию инфекции, перечислены далее. Ни один из этих факторов не может самостоятельно привести к возникновению инфекции, вероятнее всего, имеет место комбинация нескольких факторов. Присутствие одного или более из перечисленных далее факторов должно заслуживать особого внимания акушера.

Состояния, повышающие риск инфекции:

- ▶ инфицирование патогенными микроорганизмами (стрептококки группы А, золотистый стафилококк и др.);
- ▶ присутствие большого количества других бактерий (например, бактериальный вагиноз);
- ▶ длительные роды с неоднократными влагалищными исследованиями;
- ▶ травмы (разрывы шейки матки и влагалища);
- ▶ эпизиотомия;
- ▶ влагалищные роды, сопровождающиеся хирургическим вмешательством (вакуум-экстракция плода, наложение щипцов, ручное отделение последа);
- ▶ кесарево сечение;

- ▶ преждевременное излитие околоплодных вод;
- ▶ сахарный диабет;
- ▶ угнетение иммунитета;
- ▶ анемия.

Послеродовой сепсис (см. также с. 215)

До открытия Земмельвейса (1818–1865) основными возбудителями летальных послеродовых инфекций были стрептококки группы А. Во время самой страшной эпидемии послеродовой лихорадки умирала каждая 4-я родильница. В 1847 г. Земмельвейс опубликовал результаты своего исследования о причине послеродовой лихорадки, однако они в течение многих лет оставались невосстановленными, как очень часто бывало в истории медицины.

Входными воротами инфекции обычно является матка, однако это могут быть раны после эпизиотомии и после надлонного разреза. У подавляющего большинства пациенток на момент родов возбудитель присутствует во влагалище. После родов стрептококки быстро распространяются по всей поверхности матки, проникают в кровотоки и с кровью попадают во все остальные органы тела.

Возбудитель. *Streptococcus pyogenes*, стрептококки серологической группы А.

Эпидемиология. К сожалению, в Германии отсутствуют данные по частоте послеродового сепсиса или инфекций, вызываемых стрептококками группы А, во время беременности и в послеродовом периоде. Учитываются лишь случаи смерти от послеродового сепсиса. Существует вероятность того, что не все случаи смерти родильниц от инфекций, вызываемых стрептококками группы А, официально регистрируются из-за того, что возбудитель еще не известен на момент гибели, либо потому, что образцы для бактериологического исследования не были получены либо получены после начала терапии антибиотиками.

Частота интранатальных инфекций, вызываемых стрептококками группы А, практически неизвестна, так как при возникновении лихорадки у роженицы ей намного чаще назначаются антибиотики, чем берется мазок для микробиологического исследования. Средства массовой информации сообщают лишь о редких громких судебных процессах, посвященных этой проблеме. В результате этого в обществе формируется мнение о том, что послеродовые инфекции, вызываемые стрептококками группы А, возникают редко. Однако это далеко от истины. К счастью, послеродовой сепсис со смертельным исходом наблюдается действительно редко.

Опираясь на официальную статистику летальности результаты обзорного исследования, проведенного в клиниках Германии, и материалы диссертации, можно предположить, что на 100 000 беременностей возникает, по меньшей мере, 200 инфекций, вызванных стрептококками группы А, около 10–20 случаев послеродового сепсиса и 0,5–1 случай смерти рожениц.

Согласно результатам одного исследования, стрептококки группы А были обнаружены у 39 из 97 пациенток с послеродовым сепсисом. Из 39 инфицированных стрептококками пациенток умерли 13. Из 35 пациенток, инфицированных другими бактериями, умерли 5, а из 23 пациенток, у которых не было выявлено никаких бактерий, либо вообще отсутствовала какая-либо информация, умерла 1.

Клиническая картина. Одним из наиболее типичных симптомов начинающегося послеродового сепсиса является крайне тяжелое состояние пациентки в отсутствие какой-либо видимой причины на это. Такие симптомы, как лихорадка и учащение пульса, являются не очень типичными, так как присутствуют при многих других инфекциях.

Более характерными являются дыхательные нарушения, диффузная боль, отсутствие защитного напряжения пе-

редней брюшной стенки (из-за ее растяжения), обнаруживаемые у большинства пациенток, а также диарея, гипотермия, лейкопения и отсутствие какой-либо причины подобного тяжелого общего состояния. Лихорадка может отсутствовать, особенно если инфекция возникла внезапно и сразу приняла неблагоприятное течение.

Боль в нижних отделах живота или в области симфиза следует расценивать как проявление расхождения симфиза лишь в том случае, если были исключены возможные инфекции.

На начинающуюся инфекцию, вызванную стрептококками группы А, может указать боль в горле. Вероятность этой инфекции у пациентки также следует заподозрить при появлении боли в горле или гриппоподобной инфекции у лиц из ее окружения.

Полностью развернувшаяся клиническая картина сепсиса всегда сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью, которая связана с почти полным нарушением газообмена вследствие воспалительного повреждения эндотелия альвеол.

К сожалению, описываемая в учебниках боль в области матки является ненадежным признаком, хотя при наличии этого симптома расцениваться он должен со всей серьезностью.

Полная картина сепсиса наблюдается очень редко. На стадии прогрессирующего сепсиса даже в настоящее время летальность составляет около 20%. Под действием эндотоксинов быстро развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), которое приводит к полиорганной недостаточности.

Частым осложнением сепсиса является фасциит, сопровождающийся некрозом тканей (рис. 9.1). В данном случае некроз тканей развивается из-за воспалительного повреждения эндотелия сосудов. Следствием некроза может стать частичная или полная ампутация конечности.

Дифференциальный диагноз. Описанное выше состояние следует дифференцировать с возникающим крайне

Рис. 9.1 Некроз передних отделов обеих стоп у 26-летней пациентки с тяжелым послеродовым сепсисом.



редко *некротическим фасциитом*. Он представляет собой прогрессирующее тяжелое некротическое воспаление глубоких тканей, возникающее после хирургического вмешательства или манипуляции. Изначально на коже пораженной области появляется лишь легкая гиперемия. Типичный возбудитель заболевания не определен. Возникновение инфекции связывается с различными возбудителями (синергичными), особое значение придается анаэробам. Не исключается участие пока неизвестных иммунологических процессов.

Подходы к терапии. Высокие дозы антибиотиков широкого спектра действия и хирургическая абразия некротических тканей, при необходимости высокие дозы глюкокортикоидов.

Диагностика. Лишь одновременное использование нескольких лабораторных тестов позволяет своевременно поставить диагноз сепсиса. Поэтому такие меры, как измерение температуры и общий анализ крови, абсолютно неадекватны для ранней диагностики сепсиса. Единственным надежным лабораторным параметром является уровень СРБ, определение которого является доступным исследованием для любой страны. Увеличение СРБ в 30–100 раз в сочетании с нормальным или пониженным уровнем лейкоцитов в крови указывает

на опасную ситуацию, а именно — на сепсис или септический шок. Снижение уровня тромбоцитов возникает относительно поздно и поэтому не может считаться надежным ранним диагностическим признаком:

- ▶ клинические признаки заболевания, тяжелое состояние пациента;
- ▶ артериальная гипотензия, систолическое давление ≤ 80 мм рт.ст.;
- ▶ тахипноэ > 25 /мин;
- ▶ тахикардия > 120 /мин;
- ▶ значимые изменения клеточного состава крови;
- ▶ значительное увеличение уровня СРБ;
- ▶ сдвиг лейкоцитарной формулы влево;
- ▶ микробиологическое исследование мазка из влагалища/матки, возможно взятие материала из ран после эпизиотомии или надлонного разреза; возбудитель может быть обнаружен не ранее чем через 24–48 ч после взятия образца;
- ▶ даже при отсутствии лихорадки, до начала терапии антибиотиками следует взять кровь для проведения культурального исследования;
- ▶ патологические изменения функциональных параметров печени, почек и показателей свертываемости крови.

Самым надежным подтверждением сепсиса является обнаружение бактерий в крови. Однако образцы крови

для культурального исследования должны браться до введения первой дозы антибиотиков. После начала терапии антибиотиками восприимчивые к ним бактерии уже не обнаруживаются в крови, хотя вследствие бактериемии, сопровождающей сепсис, они уже присутствуют во многих внутренних органах.

Терапия. До сих пор наиболее эффективной терапией послеродового сепсиса является раннее назначение антибиотиков, причем успех терапии на ранней стадии сепсиса зависит от типа выбранного антибиотика.

В случае сепсиса, вызванного стрептококками группы А, препаратом выбора является пенициллин. Однако так как возбудитель сначала неизвестен, начальный выбор препарата основывается на тяжести заболевания. В случае ранней стадии легкой формы инфекции достаточно назначения пенициллинов широкого спектра действия, таких как аугментин или уназин. В остальных случаях должны назначаться цефалоспорины II или III поколения в сочетании с метронидазолом.

Фторхинолоны или ко-тримоксазол не обладают достаточной эффективностью против стрептококков группы А, поэтому они противопоказаны.

В случае подтвержденного послеродового сепсиса, вызванного стрептококками группы А, рекомендуются высокие дозы пенициллина в комбинации с клиндамицином.

При запоздалом начале терапии антибиотиками назначение даже самых эффективных препаратов широкого спектра действия, таких как меропенем, приводит лишь к замедлению размножения возбудителей. Антибиотики не оказывают воздействия на воспаление, вызванное токсинами возбудителя и собственными медиаторами воспаления. Попытки терапии, направленной на предотвращение иммунного ответа на бактериальные эндотоксины либо на укрепление иммунной системы организма, до сих пор были безуспешными. Противовоспалительные препараты и антагонисты

фактора некроза опухоли (ФНО) также не дают ожидаемого эффекта.

Как предотвратить послеродовой сепсис:

- ▶ Каждый случай обнаружения стрептококков группы А во время беременности должен быть серьезно воспринят и должно быть проведено соответствующее лечение.
- ▶ При наличии вагинита или лейкореи перед родами должен быть взят мазок из влагалища для микробиологического исследования.
- ▶ Случаи возникновения любой инфекции, вызванной стрептококками группы А, в близком окружении беременной также заслуживают серьезного внимания.
- ▶ Проведение профилактики антибиотиками в случае кесарева сечения.
- ▶ Всегда следует помнить о возможности возникновения послеродовой инфекции.
- ▶ Определение уровня СРБ у пациентов с тяжелым состоянием.
- ▶ При сильной послеродовой боли повторное назначение анальгезирующих препаратов допускается лишь после лабораторного контроля СРБ.
- ▶ До назначения антибиотиков из полости матки должен быть взят мазок для микробиологического исследования.
- ▶ При тяжелом состоянии пациентки следует немедленно исключить инфекции, не дожидаясь появления лихорадки.
- ▶ При появлении в послеродовом периоде диарсии следует в первую очередь исключить перитонит и сепсис и лишь затем кишечную инфекцию.
- ▶ При тяжелом состоянии пациентки рекомендуется терапия высокими дозами антибиотиков.

Эндометриит и раневая инфекция

Эндометриит _____

Эндомиоэметриит является редкой формой эндоэметриита, при которой воспалительный процесс помимо эндоэмет-

рия захватывает миометрий (с. 201). Характерными симптомами являются боль, лихорадка, выделения и кровотечение. В зависимости от возбудителя эндометрит может возникать внезапно, а именно через несколько часов после родов в случае инфицирования стрептококками группы А, через 1–3 дня после родов при инфицировании *Staphylococcus aureus* или *Enterobacteriaceae*, через 3–5 дней в случае анаэробной инфекции, спустя 4–6 нед. после родов при хламидийной инфекции.

Клиническая картина. Симптоматика варьирует от выделений с неприятным запахом или кровотечения до сильной боли и лихорадки. При клиническом обследовании обнаруживают, что воспаление локализуется в матке.

Наиболее частой формой является умеренный эндометрит, вызванный анаэробными бактериями. Наиболее ранним сроком его появления считается 48 ч после родов. Температура повышается умеренно, выраженность симптомов обычно ограничена. Количество лохий уменьшается, и они имеют неприятный запах. Матка мягкая по консистенции, слегка болезненная, дно ее располагается выше, чем в норме для данных суток послеродового периода.

В случае позднего эндометрита (например, хламидийной этиологии) основным симптомом является кровотечение.

Диагностика:

- ▶ клиническое исследование;
- ▶ ультразвуковое исследование для исключения лохиометры и остатков плацентарной ткани;
- ▶ определение лабораторных параметров (СРБ и общий анализ крови) с целью оценки тяжести воспаления;
- ▶ мазок для микробиологического исследования.

Лихорадка, не купирующаяся вскоре после своего возникновения, предположительно указывает на инфекцию, вызванную золотистым стафилококком, возможно, с образованием абсцесса.

Терапия. Лечение зависит от клинической картины и уровня маркеров воспаления, в первую очередь СРБ. В связи с тем, что уровень СРБ повышается при любом повреждении тканей, некторый его подъем также наблюдается после нормальных родов или кесарева сечения. К примеру, на 2-й день после родоразрешения уровень СРБ может временно повышаться в 10 раз или более в отсутствие каких-либо признаков тяжелой инфекции. Однако дальнейшее увеличение в последующие дни либо повышение СРБ в 20–100 раз по сравнению с нормой должно расцениваться как тревожный признак, при появлении которого начало терапии антибиотиками не может больше откладываться.

В случае легкого эндометрита и при отсутствии патогенных микроорганизмов на начальном этапе достаточным может быть назначение утеротонических средств. Если на фоне применения этих препаратов не наступает быстрого улучшения, назначают антибиотики, такие как пенициллины или цефалоспорины широкого спектра действия; в зависимости от тяжести заболевания эти препараты можно сразу же назначать в комбинации с метронидазолом.

Дифференциальный диагноз. Несмотря на то, что эндометрит является наиболее частой причиной послеродовой лихорадки, следует учитывать и другие возможные причины, такие как инфекционные поражения мочевыводящих путей, инфицирование раны после эпизиотомии, инфекции дыхательных путей, воспаление, вызванное инфицированием венозного катетера, мастит и вирусные инфекции.

Поздний эндометрит хламидийной этиологии

Очень позднее появление симптомов является характерным признаком хламидийного эндометрита. У большинства пациенток симптомы появляются только через 4–6 нед. после родоразрешения (с. 185), что связано с медлен-

ным размножением хламидий. Симптоматика обычно минимальна, основным проявлением являются кровотечения.

Тромбофлебит яичниковых вен

Возбудители:

- ▶ Анаэробные бактерии:
 - различные виды *Bacteroides*;
 - пептококки;
 - пептострептококки.
- ▶ *Escherichia coli*.
- ▶ *Staphylococcus aureus*.
- ▶ Различные виды *Proteus*.

Распространенность и патогенез. Послеродовой тромбофлебит яичниковых вен является тяжелым осложнением инфекции органов малого таза. Частота его составляет 0,05–0,1%.

Тромбофлебит яичниковых вен может быть проявлением сепсиса, а может являться его первопричиной. У большинства пациенток поражается правая яичниковая вена.

Заболевание часто не удается диагностировать, и оно выявляется лишь при лапаротомии, выполняемой при подозрении на перитонит или аппендицит.

Клиническая картина:

- ▶ Лихорадка.
- ▶ Боль внизу живота.
- ▶ Размягченная, чувствительная при надавливании матка.
- ▶ Лохии с неприятным запахом.

Осложнения:

- ▶ Сепсис.
- ▶ Септический шок.
- ▶ Тромбоэмболия легочной артерии.

Диагностика:

- ▶ Обнаружение возбудителя в матке либо в лохиях.
- ▶ Боль при пальпации, инфильтрат цилиндрической формы в области правых придатков.
- ▶ Ультразвуковое исследование.
- ▶ Компьютерная томография.

- ▶ Возможно, флебография (не на фоне острого септического процесса).

Терапия. Несмотря на трудность постановки диагноза без лапаротомии, сначала следует попробовать консервативную терапию с использованием антибиотиков и гепарина. Лишь при безуспешности этой терапии и угрозе дальнейшего ухудшения состояния следует выполнять лапаротомию, результатом которой обычно является удаление матки. Чем раньше была начата терапия, тем выше вероятность сохранения матки:

- ▶ антибиотики: цефалоспорины в комбинации с 1 г метронидазола в сутки;
- ▶ перфузия гепарина;
- ▶ лапаротомия с удалением придатков и, возможно, матки.

Инфекции после кесарева сечения

Возбудители. В данной ситуации наиболее опасными возбудителями также являются стрептококки группы А, затем следуют *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, анаэробные бактерии и *Gardnerella vaginalis*. Выявление последнего микроорганизма затруднено, поэтому во многих публикациях он считается возбудителем, практически не способным вызвать инфекцию.

Частота, патогенез, терапия. После кесарева сечения инфекции возникают в 10 раз чаще, чем после влагалищных родов. Тяжелая тканевая травма, сочетающаяся с гематомой раневой области и реакцией на шовный материал, способствует росту кожных и влагалищных патогенных микроорганизмов, попадающих во время хирургического вмешательства в рану на матке, в брюшную полость и рану передней брюшной стенки.

В зависимости от оцениваемых воспалительных маркеров и категории пациенток частота возникновения инфекции после кесарева сечения, если не проводилась профилактика антибиотиками, составляет 10–40%.

Рис. 9.2 Раневая инфекция надлонного разреза передней брюшной стенки, вызванная золотистым стафилококком и возникшая у 22-летней пациентки после операции кесарева сечения.



Тяжелые инфекции, представляющие угрозу для жизни, возникают редко; их частота составляет менее 1% даже при отсутствии профилактической антибактериальной терапии. Частота возникновения таких осложнений, как умеренно тяжелый эндометрит, нарушения заживления ран и др., составляет от 5 до 10%.

Все другие инфекции протекают легко и быстро разрешаются при условии раннего начала терапии антибиотиками.

Несмотря на высокую частоту бактериального дисбаланса во влагалище (обнаруживается примерно у 10% всех беременных), лишь у нескольких пациентов он приводит к возникновению тяжелых абсцессобразующих инфекций.

Перитонит

(См. также с. 214)

У большинства пациенток раннее хирургическое вмешательство с полноценным дренированием и терапия антибиотиками широкого спектра действия позволяют сохранить матку.

Следует помнить, что в послеродовом периоде обычно отсутствует такой характерный симптом перитонита, как защитное напряжение мышц передней брюшной стенки.

Нарушение заживления ран

Возбудители. Основной причиной нарушения заживления ран является инфекция, вызванная золотистым стафилококком (в 80–90% случаев). В некоторых случаях нарушения заживления раны передней брюшной стенки могут выявляться различные виды *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae* (особенно *Escherichia coli*) и анаэробные бактерии.

Частота. Примерно в 5% (0–15% случаев) при проведении профилактики антибиотиками и в 1–2% случаев при ее отсутствии.

Клиническая картина. Гиперемия передней брюшной стенки (рис. 9.2), боль в области надлонной раны, появление сначала серозного, а затем гнойного раневого отделяемого. В некоторых случаях может возникать лихорадка, присутствие которой, тем не менее, не обязательно.

Диагностика. При наличии лихорадки следует провести исследование мазков, полученных из цервикального канала и несостоятельного надлонного разреза. Наблюдение за лихорадящей пациенткой, перенесшей кесарево сечение, должно включать определение таких лабораторных параметров, как

уровень СРБ, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов.

Увеличение количества лейкоцитов, даже в отсутствие лихорадки, указывает на инфекцию операционной раны или образование абсцесса.

Если рана гиперемирована, но края ее не разошлись, последние могут быть разведены при помощи палочки с ватным тампоном для получения материала для бактериологического исследования.

Иногда результаты клинического и гинекологического исследований с трудом поддаются оценке. Чувствительность возбудителя также не всегда определяется однозначно, а область послеоперационной раны сама по себе очень чувствительна в первые дни после операции.

Лихорадка, возникающая после кесарева сечения, представляет собой нередкое явление и не всегда свидетельствует о прогрессирующей инфекции.

Терапия. Выбор терапии зависит от клинического состояния пациентки и воспалительных параметров. При повышении СРБ в 20 раз и возникновении лихорадки вскоре после операции терапия антибиотиками должна быть начата немедленно. Спектр активности выбранного для терапии антибиотика всегда должен включать стрептококки группы А и золотистый стафилококк. Еще одним требованием к терапии антибиотиками является то, что она должна быть начата не позднее, чем на 2-й день после появления лихорадки. В связи с тем, что инфекция может вызываться множеством различных возбудителей, очень важно использовать препараты с широким спектром действия, устойчивые к действию β-лактамазы и эффективные против анаэробов.

В большинстве случаев тяжелой инфекции немедленно должна быть начата терапия комбинацией антибиотиков. При подозрении на присутствие анаэробной инфекции своевременное назначение 5-нитроимидазолов позволяет предотвратить развитие длительной, абсцессобразующей инфекции.

В связи с интенсивным кровотоком в матке после родов в ней создается высокая концентрация антибиотиков. Поэтому оперативному лечению должна предшествовать попытка консервативной терапии. Если последняя не приводит к быстрому улучшению, рекомендуется выполнение ранней релапаротомии.

Самопроизвольный выкидыш, сопровождающийся лихорадкой

Выкидыш, возникающий на фоне инфекции или лихорадки, обычно называется септическим выкидышем. При этом в большинстве случаев имеется лишь локальная инфекция матки. Тем не менее, при высокой патогенности бактерий и неадекватности терапии эти инфекции могут перейти в сепсис. В связи с обширностью входных ворот инфекции (послеродовая матка) раннее начало терапии антибиотиками является особенно важным. При обнаружении возбудителя и выборе дальнейшей терапии можно руководствоваться тем же подходом, что при лечении эндометрита или послеродового сепсиса.

Обнаружение возбудителя и терапия:

- ▶ культуральное исследование крови;
- ▶ цервикальные мазки для бактериологического исследования;
- ▶ терапия антибиотиками;
- ▶ выскабливание полости матки;
- ▶ гистологическое исследование abortивного материала (плод) с использованием специальных методов окрашивания.

Поздний самопроизвольный выкидыш, не сопровождающийся лихорадкой

Интенсивный диагностический поиск причины позднего выкидыша, протекающего без лихорадки, обычно не дает никаких результатов. Поэтому

Таблица 9.1 Риск инфекции у новорожденных

Инфекция	Мероприятия по предупреждению
Herpes labialis	Требуется только дезинфекция рук, соблюдение осторожности в случае инфекции околоротовой области
Ветряная оспа у матери в перинатальном периоде	Ребенку вводится VZV-специфичный иммуноглобулин, в последующем за детьми осуществляется наблюдение
Гепатит В	После вакцинации грудное вскармливание разрешается
Гепатит С	Грудное вскармливание ограничивается лишь при высокой вирусной нагрузке
Мастит	Грудное вскармливание, как правило, разрешено, однако требует особого внимания
ЦМВ-инфекция	Грудное вскармливание разрешено, если ребенок родился доношенным
ВИЧ-инфекция	Грудное вскармливание запрещено
Туберкулез	Ребенок отделяется от матери лишь при открытой форме туберкулеза
Гастроэнтерит	Грудное вскармливание разрешено после дезинфекции рук

можно ограничиться следующими диагностическими мероприятиями. Мазок из цервикального канала позволяет выявить патогенные микроорганизмы, которые могли стать причиной выкидыша, например *Listeria*; риск возникновения в будущем повторного выкидыша в связи с этим возбудителем очень мал. Обнаружение кишечных бактерий на данном этапе уже не имеет диагностического значения, однако возможность их присутствия следует учесть при следующей беременности. Гистологическое исследование следует проводить во всех случаях, так как причиной выкидыша могут быть индивидуальные особенности пациентки.

Риск инфекции у матери для новорожденных

Ситуаций, требующих обязательного раздельного содержания матери и ребенка по причине инфекции, почти нет, лишь в отдельных случаях следует воздержаться от грудного вскармливания (табл. 9.1).

Роды в воде и риск инфекции

При соблюдении правил гигиены риск инфицирования для матери, плода и персонала настолько мал, что не может являться аргументом против родов в воде.

Теоретически инфекция может передаваться от матери ребенку, от матери акушерскому персоналу и попадать ребенку из воды:

- ▶ риск заражения инфекцией, имеющейся у матери: ВИЧ, вирусный гепатит;
- ▶ риск заражения инфекцией из воды: неадекватная обработка ванн, бактериальная колонизация водопроводных линий, с количеством бактерий в воде более 10^5 /мл.

Роды в воде запрещены при наличии у матери следующих инфекций:

- ▶ ВИЧ-инфекция;
- ▶ любой вирусный гепатит;
- ▶ гонорея;
- ▶ стафилодермия (*Staphylococcus aureus*);
- ▶ пиодермия (стрептококки группы А);
- ▶ свежий генитальный герпес;
- ▶ другие активные инфекции.

10 Воспаление молочных желез

Мастит

Мастит – это почти всегда одностороннее воспаление молочной железы, проявляющееся гиперемией, болью и лихорадкой (рис. 10.1). Помимо послеродового мастита, который является хорошо известным заболеванием послеродового периода, и негестационного мастита, возникающего вне связи с беременностью и грудным вскармливанием, выделяют несколько редких инфекционных и воспалительных заболеваний молочной железы, при которых поражается только кожа и ее придатки.

Послеродовой мастит

Возбудитель. У 95% пациентов возбудителем мастита является *Staphylococcus aureus*. Изредка выявляются другие патогенные микроорганизмы, такие

как *Staphylococcus epidermidis*, различные виды стрептококков, протей, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, и крайне редко анаэробы или *Pseudomonas aeruginosa*. Способность последнего возбудителя непосредственно вызывать воспаление находится под сомнением.

Распространенность. Маститом страдают примерно 1% всех родильниц. Эта цифра может быть значительно ниже или выше, в зависимости от того, рассценивается ли лактостаз как мастит либо диагноз последнего ставится только при наличии развернутой клинической картины с высокой лихорадкой или даже образованием абсцесса.

Передача инфекции. В большинстве случаев источником инфекции является ротовая полость ребенка, которая в течение первых дней его жизни усиленно колонизируется микробами сре-



Рис. 10.1 Острый послеродовой мастит у пациентки 21 года через 3 нед. после родов.

Рис. 10.2 Послеродовой мастит у пациентки 28 лет.



Рис. 10.3 Послеродовой мастит у пациентки 20 лет через 3 нед. после родов. Нехарактерными признаками являются двусторонний характер воспаления и наличие желтых корочек в области сосков (*Staphylococcus aureus*).



ды, окружающей младенца. Развитию инфекции способствует лактостаз и появление трещин в области ареолы.

Довольно часто молоко контаминировано вышеуказанными бактериями, хотя их количество обычно не превышает 10^4 /мл. Примерно у 80% младенцев, вскармливаемых грудным молоком, через неделю после начала грудного вскармливания в ротовой полости может быть обнаружен *Staphylococcus aureus*.

Застой молока способствует интенсивному размножению микробов, что в отдельных случаях приводит к появлению клинической картины мастита.

Гематогенное инфицирование переносимыми возбудителями наблюдается редко.

Клиническая картина. Клинические проявления могут варьировать от легкой болезненности и гиперемии (рис. 10.2) до высокой лихорадки и крайне болезненного воспаления молочной железы. В редких случаях поражаются обе молочные железы (рис. 10.3):

- ▶ обычно умеренное воспаление, редко приводящее к ухудшению общего самочувствия;
- ▶ потрясающий озноб и лихорадка выше 39°C являются частыми симптомами;

- ▶ обычно односторонняя гиперемия, сопровождающаяся болью, повышением местной температуры и уплотнением.

Терапия. Как и во многих других областях медицины, терапия, рекомендуемая при данном заболевании, претерпела значительные изменения.

До появления антибиотиков доступными методами лечения были только аппликация тампонов, пропитанных спиртом, и перевязка молочных желез. Позднее были добавлены антибиотики. С появлением ингибиторов пролактина на их эффективность вначале была возложена высокая надежда. Между тем все большее значение опять начинают придавать своевременному назначению антибиотиков. Это свидетельствует о наличии определенного терапевтического диапазона для каждой из групп препаратов, что тем более важно в связи с отсутствием четкого разделения между болезненным набуханием молочной железы вследствие лактостаза и инфекционным воспалением.

Практические рекомендации:

- ▶ сцеживание молочной железы; безопаснее всего это делать при помощи электрического молокоотсоса (по показаниям).
- ▶ Методы физического воздействия, такие как ношение хорошо подобранного бюстгалтера для кормящих матерей, перевязка молочных желез, охлаждение.
- ▶ Применение ингибиторов пролактина, таких как бромкриптин и лизурид, приводит к быстрому размягчению молочных желез и реабсорбции скопившегося молока, купированию признаков воспаления; использование малых доз этих препаратов позволяет избежать последующего прекращения продукции молока.
- ▶ Раннее назначение антибиотиков — пенициллиназоустойчивых пенициллинов, таких как оксациллин или флуклоксациллин, либо сразу цефалоспоринов II поколения, таких как цефотиам (в/в) или цефуроксим (внутри) — сокращает продолжитель-

ность инфекции, почти не влияя на грудное вскармливание. В тяжелых случаях, сопровождающихся лихорадкой, всегда должны немедленно назначаться цефалоспорины II поколения. В легких случаях достаточным может быть назначение ко-тримоксазола. Еще одной альтернативой являются клиндамицин или макролиды.

- ▶ Тщательное наблюдение.
- ▶ В тяжелых случаях требуется госпитализация.

Многие женщины, заболевшие маститом, желают продолжать грудное вскармливание, и в настоящее время отсутствуют какие-либо данные, указывающие на невозможность этого в данной ситуации. Дозы ингибиторов пролактина и продолжительность терапии должны подбираться таким образом, чтобы продукция молока не прекращалась полностью.

Антибиотики должны назначаться лишь до тех пор, пока сохраняется клиническая симптоматика.

Мастит с образованием абсцесса

Если лечение мастита было неадекватным либо было начато с опозданием, воспаление может достичь той стадии, в которой консервативные лечебные мероприятия утрачивают эффективность или формируется абсцесс.

Улучшению кровотока в пораженной молочной железе способствует облучение красным светом, что облегчает санацию либо некролиз очага воспаления.

При обнаружении абсцесса гной должен быть дренирован. С этой целью в настоящее время все чаще применяется пункция полости абсцесса под контролем ультразвука на фоне антибиотикотерапии. Указанная методика дает хорошие результаты.

В прошлом, когда эффективные антибиотики были недоступны, наиболее адекватным подходом был хирургический. Последний предусматривал разрез в околососковой области, вскрытие полости абсцесса тупым пу-

Рис. 10.4

Негестационный мастит у пациентки 36 лет, определяется диффузная гиперемия и отек молочной железы, втяжение соска.



тем, контралатеральный разрез в области субмаммарной складки с последующим дренированием полости абсцесса и ежедневным ее промыванием. В настоящее время подобная тактика используется все реже, несмотря на ее хорошие косметические результаты.

Возможности терапии:

- ▶ антибиотики + пункция полости абсцесса (может выполняться повторно);
- ▶ антибиотики + вскрытие полости абсцесса;
- ▶ антибиотики + вскрытие полости абсцесса + дренирование;
- ▶ антибиотики + вскрытие полости абсцесса + контралатеральный разрез + дренирование.

Мастит и грудное вскармливание

Удивительно, что при вскармливании младенца молоком, значительно контактированным стафилококками, инфекция развивается у него лишь изредка. Из соображений безопасности грудное вскармливание следует прерывать лишь в острой фазе инфекции, а именно когда число бактерий в молоке превышает 10^5 /мл.

Опыт показывает, что женщины, продолжающие грудное вскармливание, несмотря на явные признаки воспаления, почти никогда не инфицируют своего ребенка. В связи с этим за-

прет на грудное вскармливание в большинстве случаев является необоснованным; в настоящее время все чаще даются рекомендации по продолжению грудного вскармливания при мастите.

Несмотря на это, тщательное наблюдение за ребенком и мониторинг его состояния по-прежнему рекомендуются.

В дополнение к вышесказанному следует помнить о том, что у большинства женщин с доклиническими стадиями воспаления молочной железы в молоке уже присутствует *Staphylococcus aureus* в значительном количестве.

Негестационный мастит

У большинства пациенток негестационный мастит протекает ограниченно (рис. 10.4 и 10.5), однако более длительно, и у некоторых пациенток может сохраняться в хронически рецидивирующей форме в течение многих лет.

Возбудитель. До сих пор неизвестно, имеется ли в действительности такое заболевание, как небактериальный мастит, или мастит, не имеющий возбудителя (возможными возбудителями такого мастита могут быть вирусы или паразиты). Невозможность обнаружить возбудителя не должна расцениваться как свидетельство отсутствия микробов.



Рис. 10.5
Негестационный мастит
у пациентки 26 лет,
определяется
ограниченная гиперемия.

Часто обнаруживаемые возбудители:

- ▶ *Staphylococcus aureus* (40–50%);
- ▶ коагулазонегативные стафилококки, относящиеся к кожной микрофлоре (40%);
- ▶ анаэробные бактерии (10–20%);
- ▶ *Escherichia coli* (<5%);
- ▶ различные виды стрептококков (<5%);
- ▶ *Proteus mirabilis* (<5%).

При культуральном исследовании нередко обнаруживают несколько микробов. В связи с невысоким содержанием бактерий часто трудно определить, какие из них являются контаминирующими, а какие патогенами, вызвавшими воспаление.

Распространенность заболевания и возрастной состав пациенток. Частота негестационного мастита составляет 0,1–1% от общего числа пациенток с гинекологической патологией. По возрастному составу пациентки распределяются примерно так же, как при послеродовом мастите, т.е. возраст большинства пациенток составляет 25–30 лет.

Клиническая картина и патогенез. Воспаление чаще всего отграничено и локализуется вблизи соска. После возникновения воспаления оно спонтанно купируется, иногда сопровождаясь

некролизом, формированием небольшого абсцесса, дренирующегося наружу, и образованием свища.

Воспаление вызывается скоплением секрета в выносящих протоках желез, расположенных возле соска. Это, в свою очередь, является следствием перенесенных ранее эпизодов воспаления, приводящих к плоскоклеточной метаплазии, кератинизации и образованию рубцовой ткани.

Терапия:

- ▶ ингибиторы пролактина (непрерывный прием в течение нескольких недель или месяцев);
- ▶ системная терапия антибиотиками с учетом возбудителя;
- ▶ хирургический подход — методика дистальной конусовидной резекции млечных протоков дает наиболее хорошие результаты, однако частота рецидивов остается высокой.

Туберкулезный мастит _____

Эта форма мастита в 10–100 раз чаще встречается у женщин, проживающих в Африке и Азии (Индия, Таиланд). В Германии это заболевание является редкостью, в связи с чем диагностика его затруднена.

Рис. 10.6

Воспалительная карцинома молочной железы у пациентки 23 лет при сроке беременности 27 нед. При беременности 34 нед. было произведено кесарево сечение. Пациентка умерла через два года, несмотря на проводимую терапию.



Рис. 10.7 Эритема молочной железы у пациентки 25 лет при беременности сроком 12 нед.



Диагностика:

- ▶ гистологическое исследование;
- ▶ микробиологическое исследование;
- ▶ туберкулиновая кожная проба.

Другие формы воспаления молочных желез и дифференциальный диагноз

Воспалительная карцинома молочной железы

Анамнестические данные, характер течения заболевания и клиническая картина могут указывать на воспалительную карциному молочной железы. Ее

характерными признаками являются гиперемия кожи, незначительная боль или отсутствие боли, диффузное уплотнение молочной железы и отсутствие ответа на терапию антибиотиками.

Во время беременности или после родов карцинома часто протекает как легкий мастит, обычно не требующий никакой терапии. Карциному следует заподозрить в том случае, если вся молочная железа имеет плотную консистенцию, почти безболезненна и лишь слегка гиперемирована (рис. 10.6).

Диагностика:

- ▶ интерпретация результатов маммографии обычно сложна, поэтому они не всегда убедительны;



Рис. 10.8 Эризипелоид правой молочной железы (стрептококки группы А) у пациентки 36 лет, не имеющей известных факторов риска.

- ▶ маммосонография имеет хорошие перспективы в качестве основного метода диагностики;
- ▶ тонкоигольная биопсия, как правило, дает убедительные результаты;
- ▶ диагностическая эксцизия позволяет подтвердить диагноз.

Эритема молочной железы _____

Редкое состояние, чаще всего возникающее во время беременности.

Клиническая картина. Обычно двусторонняя гиперемия и гипертермия кожи нижней половины молочной железы (рис. 10.7), сопровождающиеся незначительными болевыми ощущениями. Уплотнения в молочной железе отсутствуют.

Диагностика:

- ▶ пальпация;
- ▶ определение уровня СРБ (для исключения воспалительного процесса);
- ▶ ультразвуковое исследование.

Эризипелоид молочной железы _____

Признаками эризипелоида являются четко отграниченная гиперемия и бо-



Рис. 10.9 Абсцесс кожи левой молочной железы у пациентки 45 лет.

лезненность (рис. 10.8). Обнаружение возбудителя (стрептококки группы А) в качестве рутинного метода исследования не представляется возможным. Диагноз ставится клинически и подтверждается хорошим эффектом терапии пенициллинами (10 дней).

Фурункул молочной железы _____

Представляет собой редкую локализацию абсцесса, вызванного *Staphylococcus aureus* и происходящего из салльных желез и волосяных фолликулов (рис. 10.9).

Гранулематозный мастит _____

Это редкое заболевание характеризуется невозможностью заживления раны после биопсии (рис. 10.10) или операции на молочной железе, обычно проводимых по поводу подозрения на карциному железы. Типичными являются отсутствие каких-либо признаков злокачественного перерождения при повторной биопсии (имеются лишь признаки воспаления) и отсутствие заживления на фоне терапии анти-



Рис. 10.10 Гранулематозный мастит у пациентки 65 лет. Образовавшееся после биопсии повреждение зажило только после терапии кортизоном.



Рис. 10.11 Тяжелое воспаление обоих сосков, вызванное *Staphylococcus aureus*, у девочки 12 лет; состояние после нескольких попыток местной и системной терапии.

биотиками. Заживления раны удается достичь лишь при системном использовании кортизона в высоких дозах.

Дерматит соска

Инфицирование золотистым стафилококком участков кожи соска, травмируемых при ношении грубого бюстгалтера или при постоянном трении, приводит к возникновению болезненного воспаления (рис. 10.11), которое обычно имеет двустороннюю локализацию. При задержке с началом терапии инфекция может приобрести хронический характер, что затрудняет диагностику вследствие дополнительного повреждения кожи.

Диагностика. Микробиологическое исследование мазка, взятого влажным тампоном.

Терапия. Обработка средствами, содержащими поливидон-йод. Если улучшения не наступает в ближайшее время, показано:

- ▶ антибиотики в течение 8 дней, в частности цефуроксим аксетил (3 × 500 мг/сут.);
- ▶ возможно назначение кортизоновой мази или крема в течение нескольких дней;
- ▶ избегать травматизации кожи соска.

Кандидоз сосков

В период грудного вскармливания кандидозная инфекция сосков и ареол (рис. 10.12) возникает редко.

Клиническая картина. Гиперемия сосковой области с сухим шелушением и ощущением жжения или зуда.

Диагностика. Микологическое исследование мазка, взятого при помощи влажного тампона.

Терапия. Местное назначение противогрибковых средств, в частности клотримазола.

Хронический мастит во время беременности, протекающей на фоне саркоидоза

Если мастит не разрешается после проведения терапии антибиотиками, всегда следует учитывать возможность других причин воспаления. Помимо злокачественных опухолей, которые исключают при помощи биопсии, сле-



Рис. 10.12 Послеродовой кандидоз соска у 30-летней пациентки, кормящей ребенка грудью.



Рис. 10.14 Хроническое воспаление соска у пациентки 52 лет; биопсия показала болезнь Педжета.



Рис. 10.13 Хронический мастит у пациентки 32 лет с беременностью сроком 28 нед., страдающей саркоидозом. Лечение было начато с терапии антибиотиками (при отсутствии идентификации возбудителя), затем было проведено лечение преднизолоном; состояние улучшилось лишь после кортикостероидной терапии.

дует принять во внимание некоторые иммунные заболевания. Так, при саркоидозе (доброкачественный лимфогранулематоз) у беременных может развиваться мастит, характеризующийся множественными спонтанными перфорациями (рис. 10.13), не купирующийся после нескольких недель терапии антибиотиками. Состояние облегчается только после терапии преднизолоном.

Хроническая гиперемия соска

Отсутствие эффекта от лечения гиперемии соска, особенно односторонней, требует проведения биопсии. Причиной данного состояния может быть болезнь Педжета (рис. 10.14).

11 Инфекции, передающиеся половым путем

Определения и формы

К этим инфекциям относятся четыре классических венерических заболевания, которые в прошлом подлежали обязательной регистрации, а также многие другие инфекции, возбудители которых передаются через слизистые оболочки при половом контакте.

Данные по частоте этих заболеваний доступны лишь для четырех регистрируемых заболеваний. Эти заболевания регистрируются потому, что могут приводить к серьезным последствиям, избежать которых в настоящее время позволяет терапия антибиотиками.

Венерическими считаются те заболевания, которые проявляются симптоматикой со стороны гениталий и возникают вследствие половой активности. Помимо четырех классических к ним относятся многие другие за-

болевания. В связи с негативным подтекстом термина «венерическое заболевание» его все реже используют в настоящее время, заменяя термином «инфекции, передающиеся половым путем» (ИППП).

В данном разделе мы обсудим лишь те ИППП, которые не были описаны в других разделах этой книги.

В таблице 11.1 представлен краткий обзор различных инфекций.

Гонорея

Гонорея (с. 191) является наиболее частым регистрируемым в Европе заболеванием, передающимся половым путем. Частота ее среди пациентов с гинекологической патологией составляет от 0,05 до 0,5% в зависимости от выбранной категории пациентов и клиники.

Таблица 11.1 Инфекции, передающиеся и не передающиеся половым путем и дифференциальная диагностика различных дерматозов

1. Классические ИППП	Гонорея, сифилис, венерическая лимфогранулема и шанкرويد
2. Другие ИППП гениталий	Трихомониаз, хламидиоз (инфекции, вызываемые серогруппами D–K), первичный генитальный герпес, остроконечные кондиломы (папилломавирусная инфекция), птериаз (лобковые вши), паховая гранулема
3. Возбудители/инфекции, которые могут передаваться половым путем	<i>Candida albicans</i> , бактериальный вагиноз, <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus</i> , различные виды <i>Bacteroides</i> , стрептококки группы A, чесотка (клещи), контактный моллюск
4. Инфекции, которые передаются преимущественно половым путем, но вызывают поражение других органов	СПИД (ВИЧ), гепатит B и, возможно, гепатит C, цитомегаловирусная инфекция
5. Инфекции гениталий, не передающиеся половым путем	Рецидивирующий генитальный герпес, эризипеллоид (стрептококки группы A), эритразма (<i>Corynebacterium minutissimum</i>), фолликулит (стафилококки) и шистосомоз
6. Заболевания, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике	Аллергическая контактная экзема, лекарственная экзантема, синдром Бехчета, герпетиформный дерматит (болезнь Дюринга), синдром Стивенса–Джонсона, плоский лишай слизистой оболочки, грибовидный микоз, розовый лишай, псориаз, склеротический лишай и хронический простой лишай

Сифилис (люэс)

Сифилис (с. 142), несомненно, является наиболее серьезным заболеванием, передающимся половым путем. В Европе регистрируется менее 3 случаев сифилиса на 100 000 населения. Из их числа женщин лишь 1/3.

Венерическая лимфогранулема (ВЛГ)

Возбудитель. *Chlamydia trachomatis*, серотипы L_1-L_3 .

Распространенность. В умеренной климатической зоне венерическая лимфогранулема встречается очень редко. Ее частота составляет примерно 1 случай на 1 млн населения.

Инкубационный период. От 6 до 14 дней либо дольше.

Патогенез и клиническая картина. Заболевание характеризуется локальной везикулезной сыпью, которая быстро проходит стадии изъязвления и заживления. После этого возникает болезненное увеличение паховых лимфатических узлов, которое сопровождается некролизом, гиперемией и усиленным гноеобразованием в пораженной области. Могут развиваться лихорадка, недомогание и боль в суставах. Иногда наблюдаются анорексия, рвота и боль в спине.

Инфекция вызывает гнойный лимфангит, который приводит к обструкции лимфатических сосудов. В результате развивается выраженный отек с образованием язв и свищей, в конечном счете развивается слоновость ноги или пораженной области.

Диагностика:

- ▶ Клиническая картина.
- ▶ *Серодиагностика.* Реакция фиксации комплемента, ELISA, флуоресцентная реакция (перекрестная реакция с другими видами хламидий).
- ▶ *Культуральное исследование.* Во всем мире доступно лишь в нескольких центрах.

Терапия. Доксициклин (200 мг/сут.) и другие антибиотики, эффективные при хламидийных инфекциях (с. 190). На поздних стадиях требуется хирургическое лечение.

Шанкроид (венерическая язва)

Возбудитель. *Haemophilus ducreyi*.

Распространенность. Шанкроид встречается несколько чаще, чем ВЛГ, в год выявляются примерно 4 случая на 1 млн населения, тем не менее, эта частота настолько мала, что крайне редко врачу за всю свою карьеру удастся увидеть это заболевание.

В связи с тем что шанкроид сопровождается изъязвлением и лейкоореей, он является фактором, способствующим передаче ВИЧ в Африке и Азии.

Инкубационный период. От 3 до 7 дней.

Патогенез и клиническая картина. Сначала появляются небольшие болезненные папулы, которые быстро разрушаются и превращаются в язвы с неровными, нечеткими краями. Язвы имеют плоскую поверхность и мягкую консистенцию, они болезненны, окружены красным валиком. Язвы различаются по размеру и могут сливаться между собой. Гангренозная эрозия может привести к значительному разрушению тканей. Паховые лимфатические узлы также поражаются, они увеличиваются в размерах и в конечном счете дают начало абсцессу. Возможными осложнениями являются стриктуры и свищи уретры.

Диагностика:

- ▶ Клиническая картина.
- ▶ Культуральное исследование с обнаружением *Haemophilus ducreyi*.
- ▶ Микроскопическое обнаружение бактерий, располагающихся в виде сетки.

Как в случае любой ИППП, немедленно и через 4–12 нед. после перене-

сенной инфекции следует дополнительно провести серодиагностику сифилиса. Важность этой меры объясняется тем, что сифилис может существовать совместно с шанкroidом и при отсутствии лечения может приводить к серьезным осложнениям.

Терапия:

- ▶ эритромицин (4 × 500 мг/сут., внутрь, в течение 7 дней);
- ▶ фторхинолоны (например, ципрофлоксацин, 2 × 500 мг/сут., внутрь, в течение 3 дней);
- ▶ азитромицин (1 × 1 г внутрь);
- ▶ цефтриаксон (1 × 250 мг в/м).

Паховая гранулема

Паховая гранулема, также называемая венерической гранулемой, является очень редким заболеванием, передающимся половым путем, которое в Европе почти не встречается.

Паховая гранулема представляет собой хроническое гранулематозное заболевание генитальной области. Оно, вероятно, вызывается палочко-

видными бактериями *Calymmatobacterium granulomatis*. Это заболевание начинается с одиночного узелка и распространяется медленно, но неуклонно, покрывая в конечном счете всю генитальную область. Выделяют язвенные и бородавчатые формы. Процесс заживления протекает медленно и приводит к образованию рубцов.

Диагностика:

- ▶ на основании клинической картины при невозможности обнаружения возбудителя (диагноз исключения);
- ▶ при микроскопии мазка, окрашенного по Гимзе, в лейкоцитах обнаруживаются инкапсулированные бактерии (тельца Donovan).

Терапия:

- ▶ доксициклин (200 мг/сут., в течение 2 нед.);
- ▶ эритромицин (4 × 500 мг/сут., в течение 2–4 нед.);
- ▶ ко-тримоксазол (2 × 500 мг/сут., в течение 2 нед.);
- ▶ азитромицин (1 × 1 г в неделю, в течение 4 нед.).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

12 Гельминтозы

Виды червей и их распространенность

Иногда гинекологи в своей практике сталкиваются с ситуациями, когда в области ануса или вульвы обнаруживают червей. Обычно это острицы (*Enterobius [Oxyuris] vermicularis*), также называемые оксиуридами. Они относятся к нематодам, вызывающим почти 90% всех гельминтозов, и чаще остальных червей встречаются в странах с умеренным климатом.

Реже в умеренных климатических зонах встречаются цестоды, являющиеся причиной примерно 9% гельминтозов.

Трематоды вызывают лишь 1% гельминтозов, возникающих в умеренных климатических зонах.

Острицы (оксиуриды)

Патогенез, передача и клиническая картина. Острицы, *Enterobius (Oxyuris) vermicularis*, являются наиболее распространенным видом червей-паразитов в умеренной климатической зоне. Острицы имеют длину 3–12 мм, инвазия сопровождается зудом в области ануса (см. рис. 12.1). Передаются острицы фекально-оральным путем. При расчесывании зудящих участков яйца остриц, отложенные в перианальной области, попадают на руки и повторно поглощаются. Острицы живут в слепой и подвздошной кишке и могут десятилетиями существовать в симбиозе с хозяином. Плодовитые самки остриц передвигаются вниз по толстому кишечнику и мигрируют из прямой кишки в перианальную область, где они откладывают большое количество яиц.

Инвазия области гениталий происходит очень редко, однако возникнув, она может привести к энтеробиозу маточных труб. Клинически данное состояние будет проявляться картиной аднексита, не отвечающего на терапию антибиотиками. Диагноз обычно ставится случайно, на основании результатов гистологического исследования.

Диагностика. Диагноз инвазии острицами ставится при обнаружении мелких червей в кале. При кольпоскопическом исследовании острицы также обнаруживаются в перианальной или вульварной области (см. рис. 12.2). С целью диагностики инвазии перианальной области на нее наклеивается липкая лента, которая затем отрывается, помещается на предметное стекло и под микроскопом оценивается на присутствие яиц (см. рис. 12.3).

В редких случаях яйца оксиурид могут обнаруживаться в мазках, взятых для цитологического исследования.

Терапия:

- ▶ мебендазол (Вермокс), 1 × 100 мг в сутки в течение 3 дней (от применявшегося ранее режима однократного приема в настоящее время отказались в связи с возможностью развития резистентности);
- ▶ пирантел памоат (Антиминт), однократный прием в дозе 10 мг/кг массы тела;
- ▶ пирвиниум эмбонат (Молевак); придает калу красноватую окраску, эффективен только против остриц.

Однократный прием противоглистного препарата вызывает изгнание остриц. Для предотвращения реинфек-



Рис. 12.1 Острицы в перианальной области пациентки 38 лет.



Рис. 12.2 Острицы в промежностной области пациентки 54 лет, страдающей склеротическим лишаем, хроническим зудом и трещинами.



Рис. 12.3 Острица, заполненная яйцами, при микроскопии (увеличение $\times 400$).

ции острицами посредством поглощения яиц следует принять дополнительные гигиенические меры (мытьё рук, стирка и кипячение белья).

Лечение энтеробиоза во время *беременности* требуется лишь в отдельных случаях, так как передача от человека к человеку возможна лишь через зрелых остриц. Непосредственно перед родами следует назначить однократную дозу противоглистного препарата. В связи с практически полным отсутствием абсорбции препарата в кишечнике риск для ребенка отсутствует.

Другие виды червей-паразитов, встречающихся в умеренных климатических зонах

Круглые черви (*Ascaris lumbricoides*)

Эти нематоды достигают 15–40 см в длину. Аскариды могут вызывать та-

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15

кие неспецифичные симптомы, как тошнота, недомогание, снижение массы тела и прочие, а могут и не вызывать подобной симптоматики.

Власоглав (*Trichuris trichiura*)

Эти круглые черви достигают 3–5 см в длину.

Пути передачи. Оба вышеуказанных вида круглых червей передаются при употреблении в пищу сырого салата или клубники, которые удобрялись жидким навозом.

Ленточные черви

Бычий цепень (*Taenia saginata*) является самым распространенным видом цестод (ленточных червей) в Европе. Инвазия происходит при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной говядины, содержащей личиночные формы (цистицерки).

Диагностика. Обнаружение гельминтной инфекции обычно основывается на обнаружении яиц в кале при микроскопии. При инвазии ленточными червями в кале могут также обнаруживаться сегменты червя (проглоттиды). Эозинофилия или повышение уровня IgE могут указывать на глистную инвазию.

Терапия. Доступные противоглистные препараты имеют широкий спектр активности и эффективны против большинства видов гельминтов, например:

- ▶ мебендазол (Вермокс), 1 × 100 мг/сут. в течение 3 дней (от применявшегося ранее режима однократного приема в настоящее время отказались в связи с возможностью развития резистентности);
- ▶ пирантел памоат (Антиминт), однократный прием в дозе 10 мг/кг массы тела;
- ▶ альбендазол (Альбенза).

В случае инвазии острицами и круглыми червями достаточной является терапия с однократным приемом препарата (трехкратный прием предпочтительнее). При инвазии власоглавами требуется проведение пробной терапии различными противоглистными препаратами.

Наилучшим средством для лечения инвазии ленточными червями является никлозамид (Йомесан).

Гельминтные инфекции, приобретенные в тропических странах

Шистосомоз

Является одним из наиболее распространенных тропических заболеваний. Вызывается трематодами семейства *Schistosoma*, которые широко распространены в Африке. В Южной Африке инвазия *Schistosoma hematobium* в некоторых случаях происходит во время вакцинации. Лечение необходимо, в его отсутствие развиваются серьезные осложнения со стороны мочеполовой системы (шистосомоз мочевого делительной системы).

В нашей клинике мы наблюдали необычный случай инвазии вульвы *Schistosoma* (рис. 12.4). Изменения в вульварной области появились лишь через год после пребывания пациентки в Малави. Серологическое обследование, проведенное у участников туристической группы, показало присутствие инфекции у всех из них. Было немедленно проведено лечение всех заболевших.

Диагностика:

- ▶ обнаружение яиц непосредственно в кале и моче (дает результат не ранее чем через 10 нед. после инфицирования);
- ▶ серодиагностика (осуществляется в институтах тропической медицины);
- ▶ эозинофилия;
- ▶ биопсия с обнаружением возбудителя (рис. 12.5).



Рис. 12.4 Шистосомоз вульвы у пациентки 30 лет через год после купания в озере Малави.

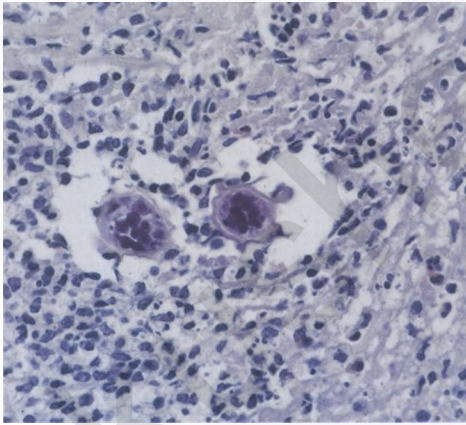


Рис. 12.5 Та же пациентка, что на рисунке 12.4, биопсия выявила *Schistosoma hematobium*.



Рис 12.6 Мигрирующая личинка кожи у пациентки 32 лет после пребывания в Индии, где она контактировала с собаками на пляже.

Терапия. Празиквантел (Белтрицид), однократный прием в дозе 40 мг/кг массы тела.

Стронгилоидоз/ Мигрирующая личинка кожи

Стронгилоиды (*Strongyloides [Anguillula] stercoralis*) представляют собой мелких кишечных круглых червей (2–3 мм в длину). Личинка этого червя проделывает ходы в коже, образуя таким образом характерные подкожные каналы (рис. 12.6). При данном гельминтозе эозинофилия также является типичным признаком инвазии. Для лечения инфекции используют ивермектин (Стромектол, 200 мг/кг массы тела).

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- ?
- ?
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15

13 Инфекционные заболевания других отделов тела

Пневмония

Возбудителем являются пневмококки. Они широко распространены, у каждого второго человека они присутствуют в области носоглотки, не вызывая клинической симптоматики.

Пневмококковые инфекции особенно опасны для пациентов, перенесших спленэктомию, пожилых людей и других лиц с ослабленным иммунитетом. Летальность при пневмококковой бактериемии составляет 30%, достигая 50% у лиц в возрасте старше 60 лет. Вакцинация дает максимальную пользу у тех лиц, которые входят в группы риска.

Наиболее частые возбудители пневмонии перечислены в таблице 13.1.

Аппендицит

Эта распространенная бактериальная инфекция червеобразного отростка, развитие которой способствуют состояния, приводящие к обструкции отростка. Иногда дифференциальный диагноз этой инфекции с воспалением

придатков затруднен. Возможность аппендицита всегда следует учитывать в случаях абдоминальной боли в правом гипогастрии. У женщин молодого возраста выполнению операции аппендэктомии должен предшествовать гинекологический осмотр. Характерным симптомом аппендицита является возникновение боли после внезапного прекращения давления в точке Мак-Бурнея (толчковый болевой симптом), тогда как воспалительные заболевания малого таза почти всегда сопровождаются цервицитом и гнойный отделяемым из шейки матки. Прозрачная, хорошо растяжимая цервикальная слизь и нормальный уровень маркеров воспаления с большей вероятностью указывают на наличие фолликулярной кисты, разрыв яичникового фолликула. Уточнению диагноза способствует ультразвуковое исследование.

При беременности аппендицит возникает довольно редко, при этом диагностика его затрудняется иногда довольно значительно, что связано со смещением отростка кверху за счет увеличенной матки.

Таблица 13.1 Возбудители пневмонии

Возбудитель	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пневмококки)	Цефалоспорины (2-го поколения)	Макролиды
<i>Haemophilus influenzae</i>	Амоксициллин	Цефалоспорины
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Ампициллин + ингибитор β-лактамазы	Цефуроским
Стафилококки	Цефалоспорины (2-го/3-го поколения)	Фторхинолоны
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Цефалоспорины (2-го/3-го поколения)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	Карбапенемы	
К возбудителям атипичной пневмонии относят:		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Азитромицин	Доксициклин
Микоплазмы	Азитромицин	Доксициклин
<i>Legionella</i>	Азитромицин	Макролиды

Артрит

Некоторые возбудители гинекологических инфекций могут вызывать артрит, являющийся поздним их осложнением. Наиболее значимыми возбудителями артрита являются:

- ▶ гонококки;
- ▶ *Chlamydia trachomatis* (D–K) и *Chlamydia pneumoniae*;
- ▶ *Borrelia*;

▶ парвовирус В19 (инфекционная эритема);

▶ *Yersinia* и *Campylobacter*.

Согласно рекомендациям, серодиагностика и, при необходимости, терапия антибиотиками должны предшествовать дорогостоящим диагностическим (артроскопия) или лечебным (внутрисуставные инъекции) процедурам.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

14 Инфекции, возникающие в результате умышленных действий самих пациентов

Синдром Мюнхгаузена

Иногда врачи сталкиваются с пациентами, у которых заболевания, в том числе рецидивирующие инфекции, не имеют объяснимой причины и противоречат повседневной клинической практике. Часто отмечается несоответствие между относительно хорошим общим состоянием пациента и тяжестью симптомов. Клинически на такие заболевания могут указывать рецидивирующий абсцесс, повреждения кожи, лихорадка, присутствие возбудителя в крови и другие данные. Обнаружение основной причины подобных заболеваний требует большого опыта, обычно диагностика искусственно созданных инфекций занимает очень много времени. Несмотря на редкость подобных диагнозов, время

от времени врачу приходится сталкиваться с этими пациентами. Рекомендуется тщательное наблюдение и осторожный подход к проблемам пациента.

Примерами искусственно созданных инфекций являются:

- ▶ искусственно созданный мастит;
- ▶ искусственно созданный вульвит (рис. 14.1, 14.2);
- ▶ искусственно созданный сепсис;
- ▶ раневая инфекция.

Вероятность того, что у пациентки имеется искусственно созданная инфекция, следует рассматривать в каждом случае хронической инфекции, которая, в отсутствие объективных причин, не поддается лечению и повторно возникает, вызываемая различными возбудителями.



Рис. 14.1 Искусственно созданный вульвит у пациентки 60 лет. Определяются нанесенные самой пациенткой повреждения (щипки в области кожи вульвы), обнаружен золотистый стафилококк. Аналогичные повреждения имеются на лице.



Рис. 14.2 Искусственный вульвит у пациентки 14 лет, сохраняющийся в течение 6 мес. Диагноз был поставлен на основании того, что пациентка отрицала болевой синдром и что в ближайшее время после подробной беседы с пациенткой вульвит разрешился.

15 Профилактика инфекций

Риск инфекций и меры по его предотвращению

Риск инфекций, сопряженный с такими инвазивными процедурами, как венопункция, катетеризация мочевого пузыря, хирургические вмешательства и родоразрешение, зависит от вирулентности возбудителей (облигатных или факультативных) и, в особенности, от количества бактерий.

Большинство инфекций, возникающих после хирургических вмешательств, вызывается факультативно-патогенными микроорганизмами, имеющимися у пациента. Небольшие количества этих микробов в норме присутствуют у всех людей в области наружных гениталий и на поверхности кожи.

Вероятность развития инфекции в первую очередь зависит от количества микробов, попадающих в рану, от того, насколько благоприятные условия создаются в ране, и от иммунного ответа организма.

Проведение профилактических мероприятий при кормлении грудью и гигиенических процедур, наряду с профилактикой антибиотиками, позволяет значительно снизить количество бактерий и, соответственно, риск инфекций.

Ни один метод профилактики не позволяет добиться полного отсутствия бактерий на поверхности кожи, в кишечнике или области гениталий; возможно лишь снижение их количества. В связи с этим различные дезинфекционные процедуры, обработка катетера и раны должны дополняться профилактикой или терапией антибиотиками.

Венопункция и уход за внутривенным катетером

Дезинфекция кожи. Кожа нуждается как в *химической*, так и в *механической* дезинфекции. В настоящее время для обезжиривания кожи и инактивации бактерий используются насыщенные растворы спирта. Однако в связи с тем, что в 70% растворах спиртов могут выживать споры бактерий, в последнее время все шире используются смеси 60% изопропилового спирта и антисептиков.

Простое нанесение дезинфицирующего средства на кожу не дает достаточного эффекта. Имеющиеся в продаже спреи используются лишь для пропитывания тампона, при помощи которого антисептик втирается в кожу.

Каждый раз при постановке постоянного катетера дезинфицирующее средство наносится на кожу несколько раз (от 2 до 4 мин), так как степень инактивации бактерий зависит от длительности воздействия антисептика.

В связи со способностью организма самостоятельно справляться с небольшим количеством бактерий обработка кожи имеет меньшее значение при обычном заборе крови у пациентов с нормальным состоянием иммунитета.

Однако при постановке **постоянного (внутривенного) катетера** складывается совершенно иная ситуация. Эти пластиковые катетеры могут контаминироваться коагулазонегативными стафилококками, в особенности *Staphylococcus epidermidis*. Реже происходит контаминация *Candida* или *Enterobacteriaceae*, в частности *Pseudomonas aeruginosa*.

Особенностью коагулазонегативных стафилококков является их способность адгезироваться к поверхности полимерных катетеров, где они размножаются и образуют внеклеточную слизистую субстанцию, которая защищает их от защитных иммунных факторов и антибиотиков. Бактериemia, возникающая при попадании в кровь бактерий с поверхности катетера, может привести к развитию хронического сепсиса (катетерный сепсис).

Поэтому установка периферического внутривенного катетера должна производиться в асептических условиях, после тщательной дезинфекции кожи. Катетер не должен оставаться в вене более 24–48 ч.

Центральные венозные катетеры, которые остаются в вене на протяжении нескольких дней, должны устанавливаться с особой тщательностью, в условиях строгой асептики, с ограничением зоны установки катетера стерильным материалом на время манипуляции (как при хирургическом вмешательстве).

Во всех случаях экстренной установки внутривенного катетера он должен быть заменен не позднее чем через 12 ч.

Предоперационная дезинфекция

Не существует идеального дезинфицирующего средства для слизистых оболочек. До настоящего времени наиболее подходящим для этой цели показал себя поливидон-йод. Он выпускается в виде спиртового раствора для дезинфекции кожи. При использовании этого раствора для дезинфекции слизистых оболочек его следует развести. Время воздействия должно быть не менее 5 мин. Еще одним эффективным антисептиком является хлоргексидин.

Всегда следует помнить о том, что все меры дезинфекции лишь снижают количество бактерий на поверхности кожи, которая в течение небольшого времени (часы) будет повторно колонизирована значительным количеством микробов.

Удаление волос с поверхности операционного поля должно производиться непосредственно перед оперативным вмешательством. Для этой цели используется влажное бритье или крем для удаления волос. Бритье операционного поля за день до операции недопустимо, так как приводит к увеличению количества микробов и, следовательно, повышению риска инфекции.

Дренажирование раны

После выполнения трансвагинальной или абдоминальной гистерэктомии культю влагалища не следует ушивать глухо. Введенная в культю Т-образная трубка способствует дренированию раневого секрета, не повышая при этом риск восходящего инфицирования. Введение марлевой полоски в большей степени способствует размножению микробов, чем введение дренажной трубки.

Тампон не должен оставаться в ране более 24 ч, желательно даже меньше этого времени.

Любой субфасциальный дренаж типа Редон (постоянный аспирационный дренаж) должен оставаться в ране как можно меньшее время, обычно не более 24 ч, а желательно еще меньше.

Если дренаж брюшной полости или раны должен быть оставлен на более длительное время, дренажное отверстие должно быть тщательно прикрыто стерильным материалом и неоднократно продезинфицировано. Также следует убедиться в отсутствии обратного тока раневого секрета. При первых признаках инфекции рекомендуется как можно раньше начать терапию антибиотиками, эффективными в отношении стафилококков, и в ближайшее время удалить дренаж.

Уход за раной

В связи с наличием значительного количества бактерий во влагалище после трансвагинальной гистерэктомии или вагинопластики нередко развивается

поверхностная инфекция в области послеоперационной раны, прогрессированию которой способствует присутствие некротизированных тканей и раневого секрета. Раннее начало спринцевания раны с использованием раствора поливидон-йода (разведение 1:100) снижает количество бактерий и ускоряет процесс заживления.

Сидячие ванночки в настоящее время практически не используются и подходят лишь для обработки поверхностных ран. В связи с мацерирующим эффектом сидячих ванночек их продолжительность не должна быть большой. Добавление в ванночку вяжущих средств, таких, например, как Таннолакт, обладающий дубильным действием, позволяет улучшить результаты терапии.

При инфицировании кожных ран (например, кожной раны при надлонном разрезе) их следует как можно раньше раскрывать и, в зависимости от возбудителя, 1 или 2 раза в день промывать поливидон-йодом (золотистый стафилококк) или перекисью водорода (анаэробные бактерии).

Следует помнить, что эти процедуры лишь снижают количество бактерий, а продолжительность данного эффекта составляет всего несколько часов.

Катетеризация мочевого пузыря

Установка постоянного трансуретрального катетера в мочевой пузырь является частой причиной восходящих инфекций мочевыводящих путей. Примерно у 70–90% женщин через 8 дней после введения катетера имеет место бактериурия. Она может привести к клинически проявляющемуся циститу либо к инфекции более высоких отделов мочевых путей. Если предполагаемая продолжительность нахождения катетера в мочевом пузыре составляет более 3 дней, следует попытаться провести надлонную катетеризацию. При последней частота бактериурии значительно меньше и составляет лишь около 20% через 5 дней после установки

катетера. При адекватном уходе за кожной раной через 10 дней после надлонной катетеризации частота бактериурии повышается лишь до 30%.

Общие принципы катетеризации мочевого пузыря:

- ▶ тщательная дезинфекция уретры перед установкой катетера;
- ▶ продолжительность нахождения катетера в уретре должна быть как можно меньше; в случае несложного оперативного вмешательства катетер должен удаляться сразу после окончания действия анестезии — не позднее чем через 24 ч;
- ▶ при необходимости более продолжительной катетеризации рекомендуется надлонный доступ;
- ▶ следует использовать закрытые системы отведения мочи, препятствующие ее обратному забросу.

Профилактика бактериальных инфекций

Включение профилактики антибиотиками в план ведения пациентов, которым предстоит гистерэктомия или сарарево сечение, способствовало снижению риска инфекционных осложнений в 3–4 раза.

Цель профилактики антибиотиками. При определении необходимости профилактической антибактериальной терапии следует также ориентироваться на частоту инфекций в каждой конкретной клинике.

Обосновывая необходимость использования антибиотиков для профилактики инфекции, следует принимать во внимание характер вмешательства и состояние больного. Пациентам, страдающим несколькими системными заболеваниями, такими как сахарный диабет, ожирение, предполагаемый иммунодефицит (возраст, раковые заболевания, СПИД, посттрансплантационное состояние), антибиотики должны назначаться перед любыми вмешательствами, даже самыми незначительными.

Помимо предотвращения более частых легких инфекционных осложнений, которые все же могут приносить пациенту неудобство, основной целью профилактики антибиотиками является снижение частоты редких, но тяжелых инфекционных осложнений, которые иногда могут заканчиваться фатально и наблюдаются практически исключительно у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство без профилактической антибактериальной терапии, и нередко называются трагическими осложнениями.

Тип используемого антибиотика и продолжительность профилактической терапии имеют второстепенное значение, так как целью профилактики является снижение количества бактерий в области операционного поля до такой степени, чтобы инфекция не возникала в более глубоких слоях.

Используемые антибиотики не должны быть эффективны против всех возможных микробов, так как нередко отмечается синергическое взаимодействие между аэробными и анаэробными микроорганизмами, которое приводит к раневой инфекции и в конечном счете к сепсису.

Поэтому использование препаратов, эффективных против одних лишь анаэробов или только аэробов, также может способствовать значительному снижению риска послеоперационных инфекций.

Продолжительность профилактики также имеет второстепенное значение. Согласно текущим представлениям, необходимо, чтобы высокий уровень антибиотика был достигнут в момент оперативного вмешательства. От профилактики антибиотиками длительностью более 24 ч или даже 3–5 дней в настоящее время отказались, так как она не показала более высокой эффективности и, помимо более высоких затрат, вызывает риск селекции резистентных микробов.

Длительность периода полувыведения антибиотиков также не имеет большого значения. Тем не менее, этот параметр может оказывать некоторое влияние на частоту, например, инфек-

ций мочевыводящих путей, которые возникают реже при использовании антибиотиков с более длительным периодом полувыведения (например, цефтриаксон), чем при использовании препарата с аналогичным спектром, но продолжительностью периода полувыведения всего 1 ч (цефотиам).

Если операция будет продолжаться более 3–4 ч, предпочтительнее использовать однократную дозу антибиотиков с более длительным сроком полувыведения, особенно если терапия направлена не только на профилактику раневых инфекций, но и послеоперационной пневмонии или других инфекций, которые однозначно должны рассматриваться как послеоперационные инфекционные осложнения. Послеоперационная пневмония возникает при введении возбудителя во время интубации и последующей неадекватной вентиляции легких в первые дни после операции.

В связи с тем, что большинство гинекологических операций продолжаются 1–3 ч, однократное введение антибиотика с коротким периодом полувыведения (1 ч) является достаточным в большинстве случаев. Если операция продолжается более 3 ч, следует ввести вторую дозу препарата или перейти на антибиотик с более длительным периодом полувыведения. Также возможна медленная инфузия антибиотика на протяжении всего вмешательства, что позволяет поддерживать высокий уровень препарата настолько долго, насколько это требуется.

Показания:

- ▶ трансвагинальная гистерэктомия с вагинопластикой;
- ▶ абдоминальная гистерэктомия;
- ▶ обширное онкологическое вмешательство в брюшной полости;
- ▶ кесарево сечение (антибиотик может назначаться после перерезки пуповины);
- ▶ хирургическое вмешательство во влагалище на фоне нарушения влагалишной микрофлоры;
- ▶ пациентки с дефектом клапанов сердца подвержены риску бактериаль-

ного эндокардита вследствие инфицирования, происходящего во время самостоятельных родов или хирургических вмешательств;

- ▶ пациентки, имеющие пластиковые импланты, подвержены риску, обусловленному тем, что стафилококки адгезируются к поверхности импланта;
- ▶ самостоятельные роды у пациентки, ранее потерявшей ребенка вследствие перенесенной при предыдущих родах инфекции, вызванной гемолитическими стрептококками группы В.

Кроме того, у пациенток, перенесших так называемые чистые операции, во время которых не затрагивается область влагалища (например, вмешательства в области придатков или молочных желез), раневые инфекции кожи, которые возникают у 5% этих пациенток, в большинстве своем могут быть предотвращены однократной профилактической дозой антибиотика.

Однократное введение дозы не вызывает селекцию резистентных микроорганизмов. Если используемые антибиотики хорошо переносятся и характеризуются низкой частотой побочных эффектов, польза профилактической терапии антибиотиками значительно перевешивает ее риск.

Иммунопрофилактика вирусных инфекций

Наилучшим средством профилактики вирусных инфекций является вакцинация ослабленными живыми патогенами (см. далее). Однако во время беременности вакцинация невозможна. В данной ситуации временный иммунитет можно создать с профилактической целью путем назначения специфических иммуноглобулинов до контакта с инфекцией либо в ближайшее время после него. Эффект зависит от количества антител и времени их введения, а защитное действие выражено тем сильнее, чем раньше были введены иммуноглобулины (более подробно см. отдельные инфекции).

Химиопрофилактика вирусных инфекций

Химиопрофилактика играет особенно важную роль во время беременности. В настоящее время она используется при ВИЧ-инфекции (с. 246). Также химиопрофилактика рекомендована при некоторых формах генитального герпеса, в частности при очень часто рецидивирующем генитальном герпесе (поддерживающая терапия).

Тактика в случае профессионального риска инфицирования ВИЧ

(Постконтактная профилактика)

Риск. Риск инфицирования в случае укола или пореза составляет 0,3%, в случае контаминации поврежденной кожи, глаз или ротовой полости риск составляет 0,03%.

Незамедлительные действия:

- ▶ стимуляция кровотока при нарушении целостности кожи с последующей дезинфекцией (например, при помощи этил-пропилового раствора);
- ▶ при контакте со слизистой оболочкой она интенсивно промывается водой, возможно, с использованием разведенного раствора поливидон-йода.

Химиопрофилактика (если возможно, в течение 72 ч):

- ▶ оценка риска, который определяется типом повреждения и вирусной нагрузкой пациента;
- ▶ химиопрофилактика показана в случае глубокого повреждения, при проколе длинной иглой, а также при высокой вирусной нагрузке;
- ▶ химиопрофилактику следует провести в случае поверхностного повреждения, при проколе хирургической иглой или контакте со слизистой оболочкой;
- ▶ химиопрофилактика не требуется при контакте с неповрежденной ко-

жей либо при контакте слизистой оболочки с мочой или слюной.

Лекарственные препараты. Комбивир (зидовудин/ламивудин) 2 × 1 табл. + Каллетра (лопинавир/ритонавир) 2 × 3 капсулы в течение 28 дней.

Последующие мероприятия:

- ▶ взятие образца крови для выяснения исходного статуса;
- ▶ документальное подтверждение факта риска;
- ▶ сообщение о риске медицинской и страховой компании;
- ▶ тщательное медицинское наблюдение с лабораторными тестами и вирусологическим исследованием.

Профилактика инфекций глаз у новорожденных

Возбудители. При прохождении новорожденного через родовые пути матери он может инфицироваться рядом патогенных микроорганизмов, причем наиболее восприимчивы к инфекции глаз. Наиболее опасной является гонококковая инфекция, которая может привести к слепоте новорожденного. Значительно чаще встречаются инфекции, вызываемые *Chlamydia trachomatis*, которой инфицировано примерно 1% всех новорожденных. Другие патогенные микроорганизмы (в особенности *Staphylococcus aureus*, стрептококки и *Haemophilus influenzae*) также могут вызывать инфекцию глаз у новорожденных.

К настоящему времени значение инфекций глаз, вызываемых другими патогенными микроорганизмами, передающимися во время родов, не определено.

Следует попытаться снизить любой возможный риск путем более внимательного отношения к микрофлоре влагалища во время беременности и своевременной его санации (если последняя необходима).

Профилактика. Обработка глаз 0,5–1% раствором нитрата серебра (профи-

лактика по Креде) была введена более чем 100 лет назад для борьбы с гонококковым конъюнктивитом. Данное средство также довольно эффективно в отношении золотистого стафилококка и лишь умеренно эффективно против хламидий. По этой причине некоторые эксперты предлагают использовать для профилактики 1% раствор тетрациклина или 0,5% раствор эритромицина. Недостатком этих лекарственных средств является их низкая эффективность против стафилококков и *Enterobacteriaceae*. Против гонококков они обычно весьма эффективны.

В целом, проведение профилактики по Креде с целью предотвращения гонококкового конъюнктивита в настоящее время во многих странах считается неоправданным, так как гонококковая инфекция во время беременности стала редким явлением (примерная частота <0,05%).

В настоящее время гонорея легко поддается терапии. У большинства пациентов однократной дозы антибиотика бывает достаточно для излечения матери. Поэтому в настоящее время устаревшей считается тактика назначения противогонококковой профилактики 99,9% новорожденных детей, не нуждающихся в ней, несмотря на то, что гонорейная инфекция у матери иногда не выявляется из-за того, что возможность ее просто не рассматривается.

Профилактика по Креде должна проводиться лишь в отдельных случаях, а именно при плохих социальных условиях жизни женщины, отсутствии адекватной пренатальной помощи и невозможности гарантировать последующее наблюдение за ребенком.

В то же время профилактика глазной хламидийной инфекции не решает проблему передачи хламидий ребенку, так как наряду с глазами могут инфицироваться легкие и гениталии ребенка. Единственным способом предотвращения риска неонатальной хламидийной инфекции и хронической неонатальной инфекции является выявление хламидийного цервицита у матери и лечение его до родов.

Таблица 15.1 Вакцинация во время беременности

	Живые вакцины (ослабленные микробы)	Инактивированные вакцины (неживые микробы) или анатоксины (микробный токсин)
1. Разрешенные	Полиомиелит	Полиомиелит Столбняк
2. Разрешенные с ограничениями	Желтая лихорадка (только в специализированных вакцинационных центрах) Брюшной тиф, пероральная вакцина (Тифорал Л, Вивотиф Берна)	Бешенство Гепатит В Гепатит А Холера Центральноевропейский энцефалит (ЦЕЭ)
3. Не разрешенные	Краснуха, корь, эпидемический паротит, туберкулез, натуральная оспа, ветряная оспа	

Вакцинация новорожденных против туберкулеза

Как риск самого туберкулеза, так и риск инфицирования им новорожденного в настоящее время настолько малы, что проведение вакцинации не рекомендуется.

Хотя еще несколько лет назад новорожденные по выписке из роддома получали живую ослабленную вакцину (бациллы Кальметта–Жерена, БЦЖ, в количестве 10^3), вводимую строго внутривенно, в область бедра. Реакция на вакцину развивалась примерно через 6 нед. Частота тяжелых осложнений была крайне мала; как для любой живой вакцины, частота осложнений увеличивалась при наличии иммунодефицита.

Для новорожденных с повышенным риском инфицирования туберкулезом, обусловленным социальным окружением, вакцинация до сих пор считается необходимой.

Вакцинация взрослых, подверженных высокому риску инфицирования, в настоящее время допускается лишь при отрицательных результатах туберкулиновой пробы.

Вакцинация во время беременности

Запрет вакцинации или условное ее разрешение являются лишь мерами предосторожности (табл. 15.1). Исключение составляет вакцинация про-

тив натуральной оспы, которая более не считается необходимой.

Существенного вреда для ребенка не было отмечено даже после проведенной при беременности вакцинации против краснухи.

Таким образом, факт случайного проведения вакцинации при беременности не должен беспокоить женщину и не является поводом для прерывания беременности.

Если вакцинация допустима с определенными ограничениями, из соображений безопасности следует оценить необходимость проведения вакцинации именно во время беременности. Небольшое количество нежелательных явлений не могут быть исключены ни для одной вакцины.

Беременными эти нежелательные явления воспринимаются более серьезно, что обусловлено опасениями за благополучие ребенка.

Вакцины

Значение и показания

Вакцинация имеет решающее значение для предотвращения вирусных инфекций и заболеваний, имеющих вирусную этиологию. В настоящее время мы почти не имеем эффективных и хорошо переносимых противовирусных лекарственных препаратов, и вряд ли они появятся в ближайшем будущем. Этот недостаток компенсируется

возможностью разработки эффективных и хорошо переносимых вакцин, в особенности противовирусных.

Бактерии, в силу своих размеров и антигенной неоднородности, хуже подходят для изготовления вакцин.

Лишь вакцины, содержащие отдельные компоненты бактерий, а именно токсины, в ходе специальной обработки превращенные в безвредные анатоксины (как в случае дифтерии и столбняка), хорошо переносятся и обладают высокой эффективностью. Частота побочных эффектов после вакцинации против коклюша стала заметно ниже после начала использования бесклеточной противокклюшной вакцины.

Вакцинация не всегда позволяет полностью избавиться от вирусной инфекции, исключение составляет натуральная оспа, опасное и легко диагностируемое заболевание, возникавшее только у взрослых.

Поэтому единственной возможностью максимального ограничения вреда некоторых вирусных заболеваний являются регулярные вакцинации (табл. 15.2).

Типы вакцин

- ▶ Инактивированные вакцины (погибшие вирусы или бактерии, токсины, компоненты возбудителей).
- ▶ Живые вакцины (ослабленные патогенные микроорганизмы, которые, обладая меньшей вирулентностью, сохраняют способность к размножению).

Лица, не отвечающие на вакцинацию. Не у каждого человека после вакцинации живой или инактивированной вакциной определяется измеримое количество антител. Частота ответа на вакцину составляет от 5 до 10% и определяется как свойствами самой вакцины (например, нестабильность, иммуногенность), так и генетическими особенностями вакцинируемого (например, пороговое количество возбудителей или антигенов, требуемое для развития инфекции или иммунного ответа). Лишь в редких случаях двойная доза вакцины дает более высокий результат.

Таблица 15.2 Рекомендации по вакцинации детей и взрослых

Вакцинация младенцев, детей и подростков

согласно рекомендациям по вакцинации постоянного Комитета по вакцинации (STIKO) при Институте Роберта Коха

Возраст проведения вакцинации	Вакцинация	Возраст проведения вакцинации	Вакцинация
При рождении	вакцинация против гепатита В (активная и пассивная), если мать HBsAg-положительна	1 мес. и старше	4-я против дифтерии- столбняка + 3-я против гепатита В + 3-я тривалентная против полиомиелита + 3-я против <i>Haemophilus influenzae</i> типа b
3 мес. и старше	1-я вакцинация против дифтерии-коклюша-столбняка- <i>Haemophilus influenzae</i> типа b + 1-я против гепатита В + 1-я тривалентная против полиомиелита	С 11 до 14 мес.	1-я вакцинация против кори-эпид. паротита-краснухи (живой вакциной)
4 мес. и старше	2-я против дифтерии-коклюша-столбняка	6 лет и старше	5-я против столбняка-дифтерии (1-я бустерная вакцинация)
5 мес. и старше	3-я против дифтерии-коклюша-столбняка + 2-я против гепатита В + 2-я тривалентная против полиомиелита + 2-я против <i>Haemophilus influenzae</i> типа b	С 9 до 17 лет	6-я против столбняка-дифтерии (1-я бустерная вакцинация) 4-я против гепатита В (1-я бустерная вакцина) 2-я (1-я) против краснухи (всем девочкам) Вакцинация против ветряной оспы (при отсутствии в анамнезе заболеваний, вызванных вирусом <i>varicella zoster</i>)
		13 лет и старше	1-я против гепатита В (3 инъекции) для всех ранее не вакцинированных

Продолжение таблицы 15.2 **Рекомендации по вакцинации взрослых**

Заболевание	Кого следует вакцинировать	Заболевание	Кого следует вакцинировать
Гепатит А (трехкратно инактивированной вакциной)	По возможности всех, особенно лиц, отправляющихся в страны, эндемичные по этой инфекции; при наличии риска инфекции (работники лабораторий, канализационной службы, предприятий по уходу за детьми, инфекционисты; перед вакцинацией проверяется иммунный статус)	Полиомиелит (многократно инактивированной вакциной)	Всех, особенно лиц, отправляющихся в эндемичные страны; бустерные дозы каждые 10 лет
Гепатит В (трехкратно ГМ-вакциной)	По возможности всех, особенно медицинских работников, родственников инфицированных лиц; лиц, подверженных риску инфицирования половым путем	Грипп (многократно инактивированной вакциной)	Всегда предлагается пациентам с высоким риском; всех в случае угрозы эпидемии
Столбняк (многократная вакцинация анатоксином)	Бустерная вакцинация каждые 10 лет, в случае получения ранения – уже через 5 лет	Дифтерия (многократная вакцинация анатоксином)	Бустерная вакцинация каждые 10 лет
ЦЕЭ (трехкратно инактивированной вакциной)	Лиц, проживающих в эндемичных регионах, лиц, работающих в лесу	Туберкулез (однократно живой вакциной)	Медицинских работников (только при отрицательном результате туберкулиновой пробы)
Корь/эпид. паротит (однократно живой вакциной)	Серонегативных лиц, работающих в педиатрических учреждениях и предприятиях по уходу за детьми; проверка иммунного статуса перед вакцинацией	Бешенство (трехкратно инактивированной вакциной)	Лиц, подверженных профессиональному или бытовому риску; проводится также после инфицирования
Ветряная оспа (однократно живой вакциной)	Как в случае ветряной оспы и кори	Желтая лихорадка (однократно живой вакциной)	При поездках в эндемичные страны; вакцинация осуществляется строго в официальном прививочном центре
Краснуха (однократно живой вакциной)	Серонегативных либо имеющих титр РТГА <16 женщин, планирующих беременность; персонал (включая мужчин) педиатрических учреждений и предприятий по уходу за детьми; проверка иммунного статуса перед вакцинацией	Пневмококковая инфекция (многократная вакцинация анатоксином)	Лиц с высокой степенью риска, страдающих системными заболеваниями, лиц старше 60 лет

ГМ – генетически модифицированная вакцина.

Официально рекомендованные вакцинации (в Германии)

Без ограничения возраста	Начиная с 3 мес.	Начиная с 13 мес.	Группы высокого риска
– Гепатит А – Гепатит В – Грипп – ЦЕЭ – <i>Haemophilus influenzae</i> типа b	– Столбняк – Дифтерия – Коклюш – Ветряная оспа – Полиомиелит	– Корь – Эпид. паротит – Краснуха	– Бешенство – Туберкулез – Пневмококковая инфекция

Инактивированные вакцины**Преимущества:**

- ▶ малое число побочных эффектов;
- ▶ малое число противопоказаний;
- ▶ с некоторыми ограничениями могут назначаться во время беременности.

Недостатки:

- ▶ требуется повторное введение;
- ▶ эффективность и продолжительность защиты меньше, чем при использовании живых вакцин;

- ▶ возможны местные реакции на адьювант.

Доступные для использования вакцины.

Имеются инактивированные вакцины против гриппа (субъединицы или расщепленный вирион), гепатита А, гепатита В, ЦЕЭ, полиомиелита (инактивированная полиовирусная вакцина по Сальку, IPV), столбняка, дифтерии, коклюша, *Haemophilus influenzae*, пневмококковой инфекции (показания включают иммунодефицит, гипоспле-

низ или асплению, высокий риск, возраст более 60 лет), бешенства (только для лиц с высоким риском).

Некоторые инактивированные вакцины в настоящее время производят с использованием генной технологии (гепатит В, *Haemophilus influenzae*). Их преимуществами являются прекрасная переносимость, отсутствие или снижение риска контаминации другими патогенными возбудителями, окупаемость затрат на производство.

Живые вакцины

В настоящее время вакцинация против большинства вирусных заболеваний осуществляется живыми вакцинами. Они содержат вирусы, у которых при сниженной вирулентности сохранена способность к репродукции. Живые вакцины используются в малых дозах, они вызывают легкую инфекцию и обычно приводят к возникновению пожизненного иммунитета.

Имеются живые вакцины против некоторых бактериальных инфекций, в частности против туберкулеза (вакцина БЦЖ), брюшного тифа (вакцина Ty21a) и холеры (вакцина CVD 103HgR).

Живые вакцины могут быть комбинированными. Имеются, к примеру, вакцины против кори-эпид. паротита-краснухи, вакцина против кори-эпид. паротита-краснухи-ветряной оспы.

Преимущества:

- ▶ высокая эффективность;
- ▶ возникновение пожизненного иммунитета у большинства пациентов;
- ▶ однократное введение.

Недостатки:

- ▶ неблагоприятные явления (могут возникать легкие симптомы инфекции);
- ▶ противопоказаны во время беременности;
- ▶ возможно взаимодействие с другими вирусами, хотя значение этого невелико;
- ▶ вакцины должны храниться в прохладном месте.

Доступные для использования вакцины. Имеются живые вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи (трехвалентная вакцина), ветряной оспы (штамм Ока), полиомиелита (трехвалентная вакцина против всех трех типов вируса); вакцины против туберкулеза (БЦЖ), брюшного тифа (Ty21a) и холеры (CVD 103HgR).

Вакцинации имеют большое значение в гинекологии; все чаще они проводятся гинекологами либо по их рекомендациям.

Разрабатываемые вакцины. В настоящее время разрабатываются вакцины против ВПЧ, токсоплазмоза (рекомбинантный протеин), ВИЧ и простого герпеса.

Межлекарственные взаимодействия

Индукция ферментов

Следующие препараты могут вызывать индукцию ферментов, тем самым снижая эффективность гормональных контрацептивов:

- ▶ Анальгетики:
 - фенацетин (ацетофенетидин);
 - пиразолон;
 - дигидроэрготамин.
- ▶ Антибиотики:
 - рифампин;
 - хлорамфеникол;
 - нитрофураны, такие как нитрофурантоин;
 - ампициллин;
 - феноксиметил пенициллин;
 - сульфониламиды, такие как сульфасалазин;
 - ко-тримоксазол;
 - тетрациклины, такие как доксициклин.
- ▶ Барбитураты и большинство противосудорожных, антипсихотических препаратов и транквилизаторов.
- ▶ Гиполипидемические препараты:
 - клофибрат;
 - холестирамин.
- ▶ Ионообменные соединения, такие как полистиролсульфонат.

Таблица 15.3 Терапия антибиотиками во время беременности и в период грудного вскармливания

Антибиотик	Риск		Проникновение в молоко
	Для матери	Для ребенка	
1. Разрешенные			
Пенициллины	Аллергия	Риск неизвестен	Да
Цефалоспорины	(Аллергия)	Риск неизвестен	Минимальное
Эритромицин основание	(Аллергия)	Риск неизвестен	Да
2. Разрешенные с ограничениями либо применяемые с осторожностью			
Аминогликозиды	Ототоксичность, нефротоксичность	Токсичны для III внутричерепного нерва	Да (минимальное всасывание)
5-Нитроимидазолы (метронидазол и т.д.)	Теоретический риск	Риск неизвестен	Да
Сульфониламиды	Аллергия	Гипербилирубинемия, гемолиз (дефицит Г6ФД*)	Да
Клиндамицин	Аллергия, псевдомембранозный колит	Риск неизвестен	Минимальное
Нитрофурантоин	Невропатии	Гемолиз (дефицит Г6ФД*)	Да
3. Не разрешенные			
Тетрациклины	(Токсичность для печени)	Нарушение окрашивания зубов на 4-м месяце беременности и позже	Да (минимальное всасывание)
Фторхинолоны	Аллергия	Теоретический риск (поражение хрящей у растущих собак)	Да
Эритромицин эстолат	Токсичность для печени	Риск неизвестен	Да
Ко-тримоксазол	Васкулит	Антагонист фолиевой кислоты, врожденные пороки развития (по результатам экспериментов у животных)	Да
Хлорамфеникол	Агранулоцитоз	Синдром Грея	Да

* Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа.

Увеличение продолжительности интервала Q-T. Многие лекарственные препараты (антидепрессанты, антигистаминные, нейролептики, антиаритмические, тамоксифен и др.), а также антибиотики (пенициллины, макролиды, фторхинолоны, ко-тримоксазол, противомаларийные препараты и др.) могут приводить к этому.

Метронидазол снижает активность алкогольдегидрогеназы.

Повреждающее воздействие *итраконазола* на печень усиливается в присутствии алкоголя.

Мальабсорбция (нарушение всасывания в пищеварительном тракте)

Изменения кишечной флоры, развивающиеся в результате пероральной терапии антибиотиками, могут приводить к снижению всасывания гормональных

препаратов (с. 75). Помимо индукции энзима это может ослабить эффект ингибиторов овуляции. При продолжительной терапии антибиотиками (более 8 дней) пациентке следует сообщать об этом риске. Возможно, при этом следует удвоить дозу ингибиторов овуляции либо использовать дополнительные меры предосторожности.

Терапия антибиотиками во время беременности и в период грудного вскармливания

Риск причинения вреда плоду вследствие приема антибиотиков во время беременности очень мал. В большинстве случаев этот риск является теоретическим (табл. 15.3). Случайное использование антибиотиков при беременности не является показанием для ее прерывания.

Приложения

akusher-lib.ru

Литература

- Ackermann R. Erythema-migrans-Borreliose und Früh-sommer-Meningoenzephalitis. *Dtsch Ärztebl.* 1986; 24:1765–1774.
- Allan HH. Bacterial pathogens in postsurgical infections; immunocompromised and normal patients. *J Obstet Gynaecol*, 6, Suppl. 1. 1986:40–42.
- Ayliffe GA. Surgical scrub and skin disinfection. *Infect Control.* 1984;5:23–27.
- Baltzer J, Geißler K, Gloning Ph, Schramm T, Haider M. Clostridien-Infektion im Wochenbett nach vorausgegangener Sectio. *Geburtsh u. Frauenheilk.* 1989;49: 1010–1013.
- Bartlett JG. Anaerobic infections of the pelvis. *Clin Obstet Gynecol.* 1979;21: 351–360.
- Bauwens JE, Clark AM, Loeffelholz MJ, Herman SA, Stamm WE: Diagnosis of chlamydia trachomatis urethritis in men by polymerase chain reaction assay of first-catch-urine. *J Clin Microbiol.* 1993: 3023–3027.
- Behr W. Nach Infektionen fahnden - die CRP-Bestimmung: Möglichkeiten und Grenzen. *Diagn u Lab.* 1989:95–106.
- Beichert M. HIV in Gynäkologie und Geburtshilfe. In: *HIV und AIDS*, ed. Ader G, 5th ed. 2003, 50–63, Springer.
- Bell TA, Stamm WE, Pin Wang S, Kuo CC, Holmes KK, Graystone JT. Chronic chlamydia trachomatis infections in infants. *J Amer med Ass.* 1992;267: 400–402.
- Ben-Abraham R, Keller N, Vered R, Harel R, Barzilay Z, Paret G. Invasive Group A Streptococcal Infections in a Large Tertiary Center: Epidemiology, Characteristics and Outcome. *Infection.* 2002;30/2:81–85.
- Bergeron Ch, Ferenczy A, Shah K, Haghashfar Z. Multicentric human papillomavirus infections of the female genital tract: Correlation of viral types with abnormal mitotic figures, colposcopic presentation, and location. *Obstet and Gynecol.* 1987;69:736–742.
- Bergeron MG et al. Rapid Detection of group B Streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl Med.* 2000;343:175–179.
- Bialasiewicz A, Jahn G. Chamlydien-Infektionen. Sicherung der Diagnose über Augenbefunde. *Dtsch Ärztebl.* 1988;85: 34–40.
- Blum HE. Hepatitisviren und Leberkarzinom. *Dtsch Ärztebl.* 1993;90:1832–1836.
- Bodmann K-F et al. Antimikrobielle Therapie der Sepsis. Empfehlungen einer Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemoth J.* 2001;10:43–54
- Boege F, Schmidt-Rotte H, Scherberich JE. Harnwegsdiagnostik in der ärztlichen Praxis. *Dtsch Ärztebl.* 1993;90:1185–1192.
- Boppa SB et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptual immunity. *N Engl J Med.* 2001;344:1366–1371.
- Borelli S, Engst R, von Zumbusch R. Sexuell übertragbare Erkrankungen einschließlich HIV-Infektionen - AIDS. Cologne: Deutscher Ärzteverlag; 1992.
- Bredt W. Mycoplasma-Infektionen in der Gynäkologie. *Gynäkologie.* 1985;18:138–141.
- Broermann L, Heidenreich W. Malaria tropica und Schwangerschaft. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1992;52:624–626.
- Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003;289:203–209.
- Brunham RC, Binns B, Guijon F. Etiology and outcome of acute pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis.* 1988;158:510–517.
- Bulling E, Schönberg A, Seeliger HP. Infek-

- tionen mit *Listeria monocytogenes*. Dtsch Ärztebl. 1988;85:957–959.
- Burg G, Kettelhack N. Haut und Alkohol. Dtsch Ärztebl. 2002;99:2712–2716.
- Cassell, GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. Ureaplasma urealyticum intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. Clin Microbiol Rev. 1993;6:69–87.
- Catlin, BW. Gardnerella vaginalis: characteristics, clinical considerations, and controversies. Clin Microbiol Rev. 1992;5:213–237.
- Cederqvist LL, Abdel-Latif N, Meyer J, Doctor L. Fetal and maternal humoral immune response to cytomegalovirus infection. Obstet and Gynecol. 1986;67:214–216.
- Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of anti-microbial agents during pregnancy. Rev Infect Dis. 1985;73:287–313.
- Christie SN, McCaughey C, McBride M, Coyle PV. Herpes simplex type 1 and genital herpes in Northern Ireland. Int J sex transm Dis. 1997;68–69.
- Clad A, Flecken U, Petersen EE. Chlamydial serology in genital infections: ImmunoComb versus Ipazyme. Infection. 1993;384–389.
- Clad A, Flohr F, Petersen EE. Genital isolates of chlamydia trachomatis survive 12 day antibiotic treatment in vitro due to delayed cell lysis. In: Bowie: Chlamydial infections, London: Cambridge University Press; 1990.
- Clad A, Freidank H, Plünnecke J, Jung B, Petersen EE. Comparison of a new C. trachomatis IgG specific serology test with the microimmunofluorescence test (MIF). 10th ISSTD Meeting, Helsinki, 1993:83.
- Daffos F, Forestier F, Chapella-Pavlovsky M et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. New Engl J Med. 1988;218:271–275.
- Daschner F. Antibiotika am Krankenbett, 3rd ed. Berlin: Springer; 1986.
- Desmots G, Forestier F, Thulliez P, Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Chartier M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Lancet. 1985;11:500–503.
- Dettenkofer M, Jonas D, Wiechmann C et al. Infection. 2002;30:282–285.
- Diague N. et al. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. N Engl J Med 2000;343:651–652.
- Dietrich M, Kern P. Tropenlabor. Diagnostik für die ärztliche Praxis mit einfacher Laborausstattung. Stuttgart: Fischer; 1983.
- Dore GJ, Freeman AJ, Law M, KalderJM. Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C? Gastroentero Hepatolog. 2002;17:423–430.
- Dupuis O et al. Herpes simplex encephalitis in pregnancy. Obstet Gynecol. 1999;94:810–812.
- Eggers HJ. Antivirale Chemotherapie. Dtsch Ärztebl. 1991;88:1882–1887.
- Eiermann W, Tsutsulopulos C. Die non-puerperale Mastitis. 1987;FAC 6–2:401–405.
- Eisner P, Martius J, eds. Vulvovaginitis. New York: Dekker; 1993.
- Enders G. Infektionen und Impfungen in der Schwangerschaft. Munich: Urban & Schwarzenberg; 1988.
- Enders, G. Röteln und Ringelröteln. In: Friese K, Kachel W, eds. Infektionskrankheiten der Schwangeren und des Neugeborenen. Berlin, Heidelberg: Springer: 1998:67–89.
- Enders G, Braun R. Prä- und peripartale Übertragung des Hepatitis C-Virus. Internist. 2000;7:676–678.
- Eschenbach DA. Vaginal infection. Clin Obst Gynecol. 1983;26:186.
- Eschenbach DA. Lower genital tract infections, In: Galask RP, Larsen B. Infectious Disease in the Female Patient. Berlin: Springer; 1986.
- Evans AA, Bortuolussi R, Issekutz TB, Stinson DA. Fol-low-up study of survivors of fetal and early onset neonatal listeriosis. Clin Invest Med. 1984;7:329–334.
- Farley, TMM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen HJ, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. Lancet. 1992;339:785–788.
- Fischbach F, Petersen EE, Weissenbacher ER, Martius J, Hosmann J, Mayer H. Efficacy of Clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstetrics and Gynecology. 1993;82:405–410.
- Fleischer B. Superantigene: Schock und Immunsuppression als Folge der T-Zell-Stimulation. Gelb. H. 1991;41:141–147.
- Fleming AD, Ehrlich DW, Miller NA, Monif, GRG. Successful treatment of

- maternal septicemia due to listeria monocytogenes at 26 weeks' gestation. *Obstet and Gynecol.* 1985;66:52–53.
- Fleming DW, Cochi SL, MacDonald KL et al. Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. *New Engl J Med.* 1985;312:404–407.
- Ford LC, Quan WL, Lagasse LD. Recommendations for the use of antibiotics in gynaecological oncology. *J Obstet Gynaecol. Suppl 1.* 1986:42–44.
- Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct; 181(4):843–7.
- Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180:410–5.
- Friese K. Die medikamentöse Behandlung der sexuell übertragbaren Krankheiten. *Gynäkologe.* 1988;21:31–38.
- Friese K, Schäfer A, Hof H. Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, Berlin 2003.
- Frösner GG. Hepatitis B - auch eine Partnerinfektion. *Gynäkologe.* 1985;18:151–155.
- Galask RP, Larsen B. *Infectious Diseases in the Female Patient.* Berlin, New York: Springer; 1986.
- Gastmeier P, Kampf G, Wischniewski N et al. Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect.* 1998;38:37–49.
- Gaytant MA, Steegers EA et al. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 Among Pregnant Women in the Netherlands. *Sexl Transm Dis.* 2002; 29/11:710–714.
- Gerken G, Meyer zum Büschenfelde KH. Virushepatitis von A bis E. *Gelb. H.* 1992;32:97–106.
- Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *Int J inf Dis.* 1977;1:130–134.
- Gerstner GJ, Schmid R. Infektionsprophylaxe bei vaginalen Hysterektomien mit Metronidazol. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1982;42:269–272.
- Gibb DM et al. Mother-to-child transmission of the Hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet.* 2000;89:904–907.
- Gibbs R. Microbiology of the female genital tract. *Amer J Obstet Gynecol.* 1987;156: 491–495.
- Gibbs R. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: An overview. *Ann Periodontol.* 2001;6:153–163.
- Gilbert RE, Tookey PA. Perinatal mortality and morbidity among babies delivered in water: surveillance study and postal survey. *Brit Med J.* 1999;319.
- Göppinger A, Ikenberg H, Birmelin G, Hilgarth M, Pfliederer A, Hillemanns HG. CO₂-Lasertherapie und HPV-Typisierung bei CIN-Verlaufsbeobachtungen. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1988;48:343–345.
- Grab D, Kittelberger M, Flock F. Kindliche Entwicklung nach maternaler Ringelrötelninfektion in der Schwangerschaft. *Gyn.* 2002;7:299–303.
- Granitzka S. Epidemiologie der Gonorrhoe. In: Sexuell übertragbare Krankheiten, Hahnenklee-Symposium. Basel: Editiones Roche; 1985.
- Graystone JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis.* 1992;15:757–763.
- Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Brit J Obstet Gynaecol.* 1984;91:307–315.
- Groß U, Roos T, Friese F. Toxoplasmose in der Schwangerschaft. *Dtsch Ärztebl.* 2001;98/49:B2778–2783.
- Gsell O, Krech U, Mohr W. *Klinische Virologie.* Munich: Urban & Schwarzenberg; 1986.
- Gürtler L. AIDS: Welche Tests sichern die Diagnose? *Diagn.* 1987;37:157–167.
- Hahn H. Physiologie und Pathologie der zellulären Immunität bei der Infektionsabwehr. In: Krasemann C. *Infektiologisches Kolloquium 2: Der abwehrgeschwächte Patient.* Berlin: De Gruyter; 1984: 47–59.
- Hahn H, Falke D, Klein P. *Medizinische Mikrobiologie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1991.
- Handrick W, von Eiff C. Durch *Staphylococcus aureus* verursachtes Toxic-shock-Syndrom. *Gynäkologe.* 2002;35:81–86.
- Hankins GD, Cunningham FG, LubyJP, Butler SL, Stroud J, Roark M. Asymptomatic genital excretion of herpes simplex virus during early labor. *Amer J Obstet Gynecol.* 1984;150:100–101.

- Harger JD, English DH. Selection of patients for antibiotic prophylaxis. *Amer J Obstet Gynecol.* 1981;141: 752–758.
- Haustein UF. Pyrethrine und Pyrethroide (Permethrin) in der Behandlung von Skabies und Pediculosis. *Hautarzt.* 1991;41: 453–455.
- Haverkorn ML. A comparison of single-dose and multi-dose metronidazole prophylaxis for hysterectomy. *J Hosp Infect.* 1987;9:249–254.
- Hawkins DF. Antimicrobial drugs in pregnancy and adverse effects on the fetus. *J Obstet Gynaecol. Suppl. 1.* 1986;6:11–24.
- Heeg K, Miethke T, Wagner H. Neue Perspektiven zur Pathophysiologie der grampositiven Sepsis. *Dtsch. Ärztebl.* 1995; 92:A:1177–1180.
- Hemmer CJ, Lafrenz M, Lademann M, Lösch R, Reisinger EC. Rechtzeitig auch an eine Infektion mit Plasmodien denken. *Klinikarzt.* 2003;32/6:208–213
- Hemzell DL, Johnson ER, Bowdon RE et al. Ceftriaxone and Cefazolin prophylaxis for hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;161:197–203.
- Hemzell DL, Mensell PG, Heard MC, Nobles BJ. Infektionsprophylaxe nach Hysterektomie und Kaiserschnitt. *FAC 6–2.* 1987:357–363.
- Hernández-Dias et al. Folic acid antagonist during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000;343:1608–14.
- Hess G, Gross G. Sexuelle Übertragung der Hepatitisviren. *Hautarzt.* 1991;42:347–349.
- Higa K, Dan K, Manabe H. Varicella-zoster virus infections during pregnancy: Hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet and Gynecol.* 1987;69:214–222.
- Hill GB, Ayers OA. Antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteria isolated from female genital tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;27: 324–331.
- Hirsch HA. Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft. *Dtsch med Wschr.* 1987;112:45–46.
- Hirsch HA. Harnwegsinfektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *FAC 6–2.* 1987:333–338.
- Hirsch HA, Niehues U. Mütterliche Morbidität nach Sectio: Einfluß von Infektionskontrolle und Antibiotikaprophylaxe. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1988;48:1–7.
- Hirschberger R, Schaefer K. Syndrom des toxischen Schocks. *Dtsch med Wschr.* 1983;108: 912–917.
- Hof H, Ulbricht A, Stehle G. Listeriosis – a puzzling disease. *Infection.* 1992;20:290–292.
- Hof H, Nichterlein T, Ulbricht A, Stehle G. Die Listeriose der Erwachsenen – eine Lebensmittelinfektion? *Dtsch Ärztebl.* 1993;90:262–265.
- Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol.* 1994:176–186.
- Huch R. Hepatitis C und Stillen. Empfehlung der Nationalen Stillkommission in Abstimmung mit der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. *Gynäkol Praxis.* 2002;26:31–34.
- von Hugo R, Muck BR, Graeff G, Zander J. Kasuistische Beispiele lebensbedrohlicher Infektionen im Wochenbett. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1982;42:666–671.
- Ikenberg H. Der Stellenwert der Papillomviren und ihre Diagnostik bei der Vorsorge. *Therapeutische Umschau.* 2002;59:489–494.
- Jenum PA, Stray-Pedersen B et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* Infection in Norway. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2900–2906.
- Jilg W. Die aktive Schutzimpfung gegen Hepatitis A. *Dtsch Ärztebl.* 1992;89: 2113–2114.
- Jilg W. Gründe für eine generelle Impfung gegen Hepatitis B. *Dtsch Ärztebl.* 1996; 93:2435–2439.
- Jilg W. Immunisierung gegen Hepatitis A. *Gelb. H.* 1992;32:107–118.
- Jilg W, Deinhardt F. Schutzimpfung gegen Hepatitis B. *Dtsch Ärztebl.* 1988;85: 791–795.
- Jochum M, Fritz H, Nast-Kolb D, Inthorn D. Granulozyten-Elastase als prognostischer Parameter. *Dtsch Ärztebl.* 1990;87: 1106–1110.
- Kaufhold A, Podbielski A, Kühnemund O, Lütticken R: Infektionen durch *Streptococcus pyogenes*: neuere Aspekte zur Diagnostik, Epidemiologie, Klinik und Therapie. *Immun u Infekt.* 1992;20:192–199.

- Klebanoff MA. et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med.* 2001;345:487–493.
- Kleinebrecht J, Franz J, Windorfer A. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagses.; 1986.
- Klinger JD. Isolation of listeria: a review of procedures and future prospects. *Infection. Suppl. 2.* 1988;16:98–104.
- Knothe H, Dette GA. Antibiotika in der Klinik, 2nd ed. Munich: Aesopus; 1984.
- Knörr K. Pränatale und perinatale Virusinfektionen aus gynäkologisch-geburtshilflicher Sicht. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1983;43:701–709.
- Koch MG. AIDS. Vom Molekül zur Pandemie. Heidelberg: Spektrum der Wissenschaft; 1987.
- Konietzko N, Loddenkemper R (eds). Tuberkulose. Thieme, Stuttgart 1999.
- Koppe JG, Loewer-Sieger DH, De Reover-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet.* 1986;1: 254–255.
- Körting HC. Cephalosporin-Therapie der Gonorrhoe. Basel: Karger; 1987.
- Kramer A, Fritze F, Klebingat K-J, Rudolph P, Walter H. Zielsetzung und Möglichkeit der Antiseptik im Genitalbereich. *Gyn.* 1999;4:182–190.
- Krause W, Weidner W. Sexuell übertragbare Krankheiten, 2nd ed. Stuttgart: Enke; 1988.
- Krech T. Chlamydieninfektionen: Schneller Nachweis und gezielte Therapie. *Dtsch Ärztebl.* 1986;7:394–399.
- Kurup M, Goldkran JW. Cervical incompetence: Elective, emergent, or urgent cerclage. *Am J Obst Gynecol.* 1999;181/2: 240–246.
- Landthaler M, Braun-Falco O. Vulvitis aus dermatologischer Sicht. *FAC 6–2.* 1987: 327–331.
- Ledger WJ. Infection in the Female, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986.
- Ledger WJ. Diagnose und Therapie schwerer Adnexitis. *FAC 6–2.* 1987:407–415.
- Lee HH, Chernesky MA, Schachter J et al. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. *Lancet.* 1995;345:213–216.
- Lippes J. Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:265–269.
- von Loewenich V. Geburtshilfliches Vorgehen bei Infektionen in der Schwangerschaft (B-Streptokokken, Herpes simplex) aus der Sicht des Pädiaters. *Gynäkologe.* 1984;17:220.
- Luthardt T. Pränatale und perinatale Virusinfektionen. In: Gsell O, Krech U, Mohr W. *Klinische Virologie.* Munich: Urban & Schwarzenberg; 1986:263–274.
- Märth PA, La Plaça J, Ward M. Proceedings of the European Society of Chlamydia Research. Uppsala: Uppsala University Centre for STD-Research; 1992.
- Märth PA, Moller BR, Ingerselv HJ et al. Endometritis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Brit J vener Dis.* 1981;57: 191–195.
- Marre R, Mertens T, Trautmann M, Vanek E. *Klinische Infektiologie.* Urban & Fischer Munich 2000.
- Martius G. Differentialdiagnose in Geburtshilfe und Gynäkologie, 2nd ed., Vol 1. Stuttgart: Thieme; 1987.
- Martius J, Hirsch HA. Hämolisierende Streptokokken der Gruppe B in der Geburtshilfe. *Gynäkol. u. Geburtsh.* 1992:46–48.
- McGregor JA, French JI. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol.* 1991;164:1782–1789.
- Mendling W. Puerperalsepsis durch Ovarialvenen-thrombophlebitis. *Gynäkol Prax.* 1987;11:431–435.
- Mendling W. Die Vulvovaginal-Kandidose. Theorie und Praxis. Berlin: Springer; 1987.
- Mendling W, Bethke A. Oxyuriasis des Eileiters. *Gynäkol Prax.* 1986;10:711–714.
- Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet.* 1995;346:1271–1279.
- Mertens Th, Zippel C, Seuffer R, Eggers HJ. Comparison of four different methods for detection of rubella IgM antibodies. *Med Microbiol Immunol.* 1983;172:181–189.
- Meurer M, Braun-Falco O. Klinik, Diagnostik und Therapie der Syphilis in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1987;47:81–86.
- Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of

- human parvovirus B 19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105:174–178.
- Modrow S. Parvovirus B 19. *Dt Ärzteblatt* 98 A. 2001:1620–1624.
- Modrow S. Parvovirus B19. Ein Infektionserreger mit vielen Erkrankungsbildern. *Dtsch Ärztebl.* 2003;98/24:B1930–1394.
- Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. *Obstet and Gynecol.* 1987;70:183–190.
- Moulder JW. Interaction of chlamydia and host cells in vitro. *Microbiol Rev.* 1991;55: 143–190.
- MSD-Manual der Diagnostik und Therapie, 3rd ed., Munich: Urban & Schwarzenberg; 1984.
- Munoz N et al. Epidemiologie classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518–526.
- Oberpenning F, van Ophoven A, Hertle L. Chronische interstitielle Zystitis. *Dtsch Ärztebl* 99 A. 2002:204–208.
- Oberpenning F, van Ophoven A, Hertle L. Chronische interstitielle Zystitis. *Dtsch Ärztebl.* 2002;99/4:B163–166.
- Ortels S. Zur Bedeutung neuerer Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der menschlichen Listeriose. *Zbl Gy-näkol.* 1983;105:1295–1306.
- Peters F. Laktation und Stillen. *Bücherei des Frauenarztes*, Vol. 26. Stuttgart: Enke: 1987.
- Peters G. Plastikinfektionen durch Staphylokokken. *Dtsch Ärztebl.* 1988;85:234–239.
- Peters F, Flick-Fillieés D, Diemer P. Stillberatung – auch eine Angelegenheit der Ärzteschaft. *Gyn.* 2000;5:183–188.
- Petersen EE, Pelz K. Diagnosis and therapy of nonspecific vaginitis. Correlation between KOH-Test, clue cells and microbiology. *Scand J Infect Dis. Suppl* 40. 1983:97–99.
- Petersen EE, Pelz K, Isele T, Fuchs A. Die Aminkolpitis. *Diagnose und Therapie.* *Gyn Prax.* 1983;7:447–455.
- Petersen EE. Anaerobic vaginosis. *Lancet.* 1984;11:337–338.
- Petersen EE. Bedeutung der Laktobazillen als Normalflora. *Gynäkologe.* 1985;18: 128–130.
- Petersen EE. Die Aminkolpitis. *Gynäkologe.* 1985;18:131–135.
- Petersen EE. Trichomoniasis. *Gynäkologe.* 1985;18:136–137.
- Petersen EE. Herpes genitalis. *Gynäkologe.* 1985;18:163–166.
- Petersen EE, Sanabria de Isele T, Pelz K. Infection prophylaxis in cesarean section by a single dose of ceftriaxone. *Chemio-terapia.* 1985;4:742–744.
- Petersen EE, Sanabria de Isele T, Pelz K, Hillemanns HG. Die Aminkolpitis, nicht nur ein ästhetisches Problem: Erhöhtes Infektionsrisiko bei Geburt. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1985;45:43–47.
- Petersen EE, Sanabria de Isele T, Pelz K. Disturbed vaginal flora as a risk factor in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 1986;65: 16–18.
- Petersen EE. Die Aminkolpitis, nicht nur ein ästhetisches Problem. *FAC* 6–2. 1987:295–300.
- Petersen EE, Schwarz U, Vaith P, Schneider H. AIDS und Frauen; Wandel der Probleme für den Frauenarzt. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1990;50:15–19.
- Petersen EE, Wingen F, Fairchild KL et al. Single dose Pefloxacin compared with multiple dose co-trimoxa-zole in cystitis. *J Antimicrob Chemotherapy. Suppl. B.* 1990:147–152.
- Petersen EE. *Erkrankungen der Vulva.* Stuttgart: Thieme; 1992.
- Petersen EE, Clad A. Klinische Bedeutung der Papillomviren in der Gynäkologie: *Gynäkologe.* 1992;25:20–25.
- Petersen EE, Clemens R, Bock HL, Friese K, Hess G. Hepatitis B and C in heterosexual patients with various sexually transmitted diseases. *Infection.* 1992;20:128–131.
- Petersen EE. Antibiotikaprophylaxe in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkol u Geburtsh.* 1994:1–5.
- Petersen EE, Clad A. Genitale Chlamydien-Infektionen. *Dt Ärztebl.* 1995;92:A:205–210.
- Petersen EE, Clad A, Mendel R, Prillwitz J, Hintz K. Prevalence of chlamydial infections in Germany: Screening of asymptomatic women and men by testing first void urine by Ligase chain reaction. *Proceedings third meeting of the European society for chlamydial Research Vienna* 11.–14. Sept. 1996:415.
- Petersen EE, Doerr HW, Gross G, Petzoldt D, Weissen-bacher ER, Wutzler R. *Der Herpes genitalis.* *Dtsch Ärztebl.* 1999;96: 2358–2364.

- Petersen EE. Bakterielle Infektionen der Vulva. *Gynäkologe*. 2001;903–906.
- Petersen EE. Genitalinfektionen und ihre Diagnostik. *Th Umsch*. 2002;59/9:447–453.
- Potel J. 40 Jahre Listeriose-Forschung in Deutschland. *Niedersächs Ärztebl*. 1989;19:28–32.
- Petzoldt D, Näher H. Immunologisch-serologische Verfahren zum Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis*. In: Sexuell übertragbare Krankheiten. Hahnenklee-Symposium. Basel: Editiones Roche; 1985:135–140.
- Preisner W, Berger A, Doerr HW. Therapie viraler Erkrankungen. *Dt Ärztebl*. 2000; A:3433–3439.
- Prince AM. Die Non-A-Non-B-Hepatitis: ein ungelöstes Rätsel. *Gelb. H*. 1987;27:53–60.
- Quentin R, Pierre F, Dubois M, Soutoul JH, Goudeau A. Frequent isolation of capnophilic bacteria in aspirate from Bartholin's gland abscesses and cysts. *Europ J Clin Microbiol*. 1990;9:138–147.
- Reese RE, Douglas, RG. *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1986.
- Reid R, Greenberg M, Jenson B et al. Sexually transmitted papillomaviral infections. *Amer J Obstet Gynecol*. 1985;156:212–222.
- Remington JS, Klein JO: *Infectious Disease of the Fetus and the Newborn Infant*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1990.
- Remington JS, Araujo FG, Desmonts G. Recognition of different toxoplasma antigens by IgM and IgG antibodies in mothers and their congenitally infected newborns. *J Infect Dis*. 1985;152:1020–1024.
- Richardson BA et al. Evaluation of a low dose nonxynol-9 gel for the prevention of sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*. 2001;28:394–400.
- Roggendorf M, Schwarz TF, Habermehl KO, Maass G. Parvovirus-B 19-Infektionen in der Schwangerschaft. *Dtsch Ärztebl*. 1988;85:2430.
- Rosenthal SL, Cohen SS, Stanberry LR. Topical Microbiocides. Current Status and Research Considerations for Adolescent Girls. *Sex Transm Dis*. 1998;37725/7:368
- Ross L, Mason P, Barnett-Lamb M, Robinson RE. Prophylactic metronidazole in patients with ruptured membranes undergoing emergency caesarean section. *J Obstet Gynaecol*. 1984;4:32–35.
- Rother K. Antiinfektiöse Therapie mit Immunglobulinen. *Gelb. H*. 1986;26:97–104.
- Sanabrina de Isele T, Pelz K, Petersen EE. Das Keimspektrum bei Aminkolpitis in der Vagina und im Ejakulat. In: Sexuell übertragbare Krankheiten. Hahnenklee-Symposium. Basel: Editiones Roche; 1985:141–147.
- Sauerbrei A, Wutzier P. Varicella-Zoster-Virusinfektionen während der Schwangerschaft. *Dtsch Ärztebl*. 1999;96:B930–933.
- Sauerwein RW, Bisseling J, Horrerorts AM. Septic abortion associated with *Campylobacter fetus* subspecies *fetus* infections. Case report and review of the literature. *Infection*. 1993;21:331–335.
- Schachter J, Gschnait G. Chamydieninfektionen. *Z Hautkr*. 1985;60:1472–1485.
- Schachter J, Sweet RL, Grossman M, Landers D, Robbie M, Bishop E. Experience with the routine use of erythromycin for chlamydial infections in pregnancy. *New Engl J Med*. 1986;314:276–279.
- Schaefer C, Bunjes R. Medikamente in der Schwangerschaft und Stillzeit. *Dtsch Ärztebl*. 1990; 87:277–289.
- Schäfer A, Jovaisas E, Stauber M, Löwenthal D, Koch MA. Nachweis einer diaplazentaren Übertragung von HILV-III/LAV vor der 20. Schwangerschaftswoche. *Geburtsh u Frauenheilk*. 1986;46:88–89.
- Schäfer PA, Friese K. Maßnahmen zur Senkung des maternofetalen HIV-Transmissionsrisikos. *Dtsch Ärztebl*. 1996;93: A:2234–2236.
- Schieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health*. 1994;84,3:405–410.
- Schleiermacher D, Puijalón OM. PCR-Genotypisierung von *Plasmodium falciparum* in der Schwangerschaft. *Chemotherapie J*. 2002;11:130–136.
- Schlesinger P, Duray PH, Burke BA et al. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann int Med*. 1985;103:67–69.
- Schleunig M. Parvovirus-B 19-Infektionen. *Dtsch Ärztebl*. 1996;93:B:2182–2185.
- Schmidt-Wolf G, Seeliger HPR, Schrettenbrunner A. Menschliche Listeriose-Erkrankungen in der Bundesrepublik

- Deutschland, 1969–1985. *Zbl Bakteriologie*.
Abt Orig A. 1987;265:472–486.
- Schneider A, Wagner D. Infektionen der
Frau mit genitalem humanem Papillomvi-
rus. *Dtsch Ärztebl.* 1993;90:530–532.
- Schneider A, Schuhmann R, De Villiers
EM, Knauf W, Gissmann L. Klinische
Bedeutung der humanen Papilloma-Vi-
rus-(HPV) Infektionen im unteren Geni-
taltrakt. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1986;46:
261.
- Schneider A, Hoyer H, Loth B et al. Screen-
ing for high grade cervical intraepithelial
neoplasia and cancer by testing for high
risk HPV, routine cytology or colposcopy.
Int J Cancer. 2000;89:529–534.
- Scholz H, Belohradsky BH, Heiniger U,
Kreth W, Roos R. *Handbuch Infektionen
bei Kindern und Jugendlichen.* Futu-
ramed Munich, 3rd ed. p. 412–417.
- Scholz H, Naber KG und eine Experten-
gruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für
Chemotherapie e.V. Einteilung der Oral-
cephalosporine. *Chemotherapie Journal.*
1999;6:227–229.
- Schwarz TF, Roggendorf M, Deinhardt F.
Die Infektion mit dem Erreger der Ringel-
röteln (Humanes Parvovirus B 19) und ihr
Einfluss auf die Schwangerschaft. *Dtsch
Ärztebl.* 1987;49:3365–3368.
- Schwarze R, Bauernmeister CD, Ortel S,
Wichmann G. Perinatal listeriosis in Dres-
den 1981–1986: clinical and microbiologi-
cal findings in 18 cases. *Infection.*
1989;17:131–138.
- Searle K, Guilliard C, Enders G. Parvovirus
B 19 diagnosis in pregnant women—quan-
tification of IgG antibody levels (IU/ml)
with reference to the international parvo-
virus B 19 standard serum. *Infection.*
1997;25:32–34.
- Seufert R, Casper F, Herzog RE, Bauer H.
Die Mastitis tuberculosa – Eine seltene
Differentialdiagnose der non-puerperalen
Mastitis. *Geburtsh u Frauenheilk.* 1993;
53:61–63.
- Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart
GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to
prevent herpes simplex virus recurrence at
delivery: A systematic review. *Obstetrics &
Gynecology* 2003;102:1396–1403.
- Shirts SR, Brown MS, Bobitt JR. Listeriosis
and borreliosis as causes of antepartum
fever. *Obstet and Gynecol.* 1983;62:256–
260.
- Simon C, Stille W. Antibiotika-Therapie in
Klinik und Praxis, 8th ed. Stuttgart:
Schattauer; 1993.
- Simor AE, Ferro S. *Campylobacter jejuni*
infection occurring during pregnancy.
Europ J Clin Microbiol. 1990; 9:142–144.
- Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery.
Lancet. 2002;360:1498–1498.
- Spiegel CA. Bacterial vaginosis. *Clin Mic-
robiol Rev* 1991;4:485–502.
- Stagno S, Whitley RJ. Herpes simplex virus
and varicella-zoster virus infections, (cur-
rent concepts). *New Engl J Med.*
1985;313:1327–1330.
- Stauber M, Schäfer A, Löwenthal D, Weing-
art B. Das AIDS-Problem bei schwange-
ren Frauen – eine Herausforderung an
den Geburtshelfer. *Geburtsh u Frauen-
heilk.* 1986;46:201.
- Striepecke E, Bollmann R. Pseudosulfurgra-
nula (Pseudo-aktinomycesdrusen) bei
Intrauterinipessar-Trägerinnen. *Geburtsh
u Frauenheilk.* 1994;54:171–173.
- Strohmeier G, Müller R, Baumgarten R et
al. Therapie der chronischen Virus-Hepa-
titis mit Alpha-Interferon. *Dtsch Ärztebl.*
1993;90:628–634.
- Stüttgen G. Skabies und Läuse heute. *Dtsch
Ärztebl.* 1992;89:956–963.
- Svanborg C, Bergsten G, Fischer H et al.
The innate host response protects and
damages the infected urinary tract. *Ann
Med.* 2001;33:563–570.
- Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter
J. Chlamydia trachomatis infection and
pregnancy outcome. *Amer J Obstet Gynecol.*
1987;156:824–833.
- Tercanli S, Enders G, Holzgrewe W. Aktuel-
les Management bei mütterlichen Infekti-
onen mit Röteln, Toxoplasmose, Zytome-
galie, Varizellen und Parvovirus B 19 in der
Schwangerschaft. *Gynäkologe.* 1996;29:
144–163.
- Thomas E. *Labour und Diagnose.* 3rd ed.
Marburg: Med. Verlagsges.; 1988.
- Thorp JM, Hartmann E, Berkman D et al.
Antibiotic therapy for the treatment of
preterm labour: A review of the evidence.
Am J Obstet Gynecol. 2002;186:587–592.
- Tietz J-J, Mendling W. *Haut- und
Vaginalmykosen.* Blackwell Berlin 2001.
- Vogel F, Scholz H, Al-Nawas B et al.
Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei
Erwachsenen. *Chemotherapie Journal.*
2002;11
- Vogt A. Heutiger Stand der Syphilis-Diag-
nostik. *Gynäkologe.* 1985;18:146–150.

- Volkheimer G. Zur Diagnose von Wurmbefall. *Diagn Labor*. 1986;36:158–172.
- Volkheimer G. Intestinale Helminthosen. *Krankenhausarzt*. 1988;61:642–656.
- Wagner D, Ikenberg H, Böhm N, Gissmann L. Identification of human papillomavirus in cervical swabs by DNA in situ hybridisation. *Obstet and Gynecol*. 1984;64:767–772.
- Wallin KL, Wiklund F, Angström T et al. Type-specific persistence of Human Papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;342:1633–1638.
- Wallon M et al. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMI*. 1999;318:1511–1514.
- Watts DH. Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Pregnancy. *N engl J Med*. 2002; 346:1879–1891.
- Werner H. Anaerobier-Infektionen. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1985.
- Werner H. Anaerobe gramnegative Stäbchen. DGHM-Verfahrensrichtlinien. Stuttgart: Fischer; 1991.
- Weström L. The risk of pelvic inflammatory disease in women using intrauterine contraceptive devices as compared to non-users. *Lancet*. 1976;11:221.
- Weström L. Chlamydieninfektionen des weiblichen Genitalbereichs. *FAC* 6–2. 1987:277–290.
- Weström LV. Sexually transmitted diseases and infertility. *Sex transmitt Dis*. 1994;21:32–37.
- Weyers W, Diaz C, Petersen EE. Indikation zur Vulvabiopsie. *Gyne*. 2002;1.
- Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, Fleming CL, Al-ford CA. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics*. 1980;66:489–494.
- Wölbling RH, Fuchs J, Milbradt R. Systemische Antimykotika. *Arzneimitteltherapie*. 1985;3:200–208.
- Wright R, Johnson D, Neumann M et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome: a disease that mimics congenital toxoplasmosis or cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1997;100:1–6.
- Wutzler P et al. Ist eine Elimination der Varizellen durch eine allgemeine Impfung möglich? *Dtsch Ärzteblatt*. 2002;99 B:850–856.
- Yeager AS. Genital herpes simplex infections: Effect of asymptomatic shedding and latency on management of infections in pregnant women and neonates. *J Invest Dermatol*. 1984;83:53–56.
- Zur Hausen H. Papillomavirus in human cancer. *Cancer*. 1987;59:1692–1696.
- Zur Hausen H. Papillomavirusinfektionen als Ursache des Gebärmutterhalskrebses. *Dtsch Ärztebl*. 1994;91 B: 1488–1450.