

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

(РОЛЬ ИППП В РАЗВИТИИ ВЗОМТ)

Воспалительные заболевания органов малого таза представляют целый спектр воспалительных заболеваний верхних женских половых органов, в т. ч. любую комбинацию эндометрита, сальпингита, tuboовариального абсцесса и тазового перитонита. Несомненно, значимую роль в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза играют инфекции, передающиеся половым путем, особенно *N. gonorrhoea* и *C. trachomatis*. Во многих случаях в процесс развития воспалительных заболеваний органов малого таза вовлечены микроорганизмы, которые составляют биотоп влагиалища (анаэробы, *G. vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, кишечные грамотрицательные палочки, *Streptococcus agalactiae*, *M. hominis*, *U. urealyticum* и др.). Доказано, что воспалительные заболевания органов малого таза могут быть связаны с цитомегаловирусом и *M. genitalium*.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передающиеся половым путем, C. trachomatis, фторхинолоны, макролиды, антибактериальная терапия

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой одну из наиболее серьезных проблем для здоровья современных женщин репродуктивного возраста. Большое значение в последние годы имеет тенденция роста распространенности воспалительных заболеваний гениталий.

Отмечено, что с 1991 г. в России наблюдался рост гинекологических заболеваний, в т. ч. воспалительных заболеваний гениталий. В течение 2000-х гг. уровень заболеваемости имеет тенденцию к некоторому снижению, однако остается достаточно высоким [2].

Рост воспалительных заболеваний связан с тенденцией роста распространенности инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

ИППП имеют значение не только как точка отсчета возникновения многих заболеваний, встречающихся в акушерстве и гинекологии, но и как причина, способствующая различным осложнениям у матери во время беременности, в родах и послеродовом периоде, а также внутриутробному инфицированию плода (ВУИ). Являясь причиной невынашивания беременности и преждевременных родов, развития плацентарной недостаточности с последующей задержкой ВУИ и др., ВУИ приобретает особое значение. В настоящее время не подлежит сомнению тот факт, что именно с вирусно-бактериальными ИППП связаны вышеперечисленные патологические состояния.

ВЗОМТ инициируются восходящей инфекцией, которая поднимается из влагиалища и шейки матки в верхние отделы гениталий, вызывая их воспаление. В этот процесс могут быть вовлечены многочисленные факторы, в т. ч.:

- открытие шейки матки во время менструации, а также ретроградный заброс менструальной крови;

- занятия сексом – в связи с ритмическими сокращениями матки, происходящими во время оргазма;

- бактерии могут проникать вместе со сперматозоидами в матку и маточные трубы;

- бесконтрольный прием антибактериальных препаратов, нарушающий баланс эндогенной микрофлоры во влагиалище, в результате чего обычно непатогенные микроорганизмы начинают чрезмерно размножаться и могут быть причиной воспалительных заболеваний гениталий [5, 14, 20].

■ Воспалительные заболевания органов малого таза представляют собой одну из наиболее серьезных проблем для здоровья современных женщин репродуктивного возраста

Несмотря на то что цервикальная слизь является функциональным барьером против восходящей инфекции, эффективность этого барьера может быть уменьшена в связи с воспалительными изменениями во влагиалище и шейке матки, гормональными изменениями, которые происходят во время овуляции и менструации [8].

Бактериальная нагрузка и количество микробных ассоциаций, а также состояние иммунной системы организма влияют на характер и степень воспаления и, как следствие, в дальнейшем на тяжесть течения и отдаленные последствия ВЗОМТ. Инфекционный агент в первую очередь поражает слизистые оболочки органов малого таза (матки, маточных труб), но воспаление может достаточно быстро стать трансмуральным [17].

По данным ВОЗ, ежегодно происходит приблизительно 448 млн новых случаев ИППП у людей в возрасте 15–49 лет [1, 3].

Отмечен ряд факторов, влияющих на трудность определения фактического уровня заболеваемости и распространен-

ности ВЗОМТ, причиной которых являются ИППП во всем мире [9]:

- непризнание болезни со стороны пациентов;
- трудности в получении доступа к медицинской помощи;
- субъективный метод диагностики заболеваний;
- отсутствие диагностики и лабораторной базы во многих развивающихся странах;
- недостаток средств и необходимых медикаментов в системе здравоохранения.

Ежегодные темпы роста заболеваемости ВЗОМТ в высоко-развитых странах достигает 10–20 случаев на 1 тыс. женщин репродуктивного возраста. На примере скрининга ИППП, проводимого в Скандинавии, было показано, что уменьшение распространенности ИППП повлекло за собой весьма эффективное снижение заболеваемости ВЗОМТ [10].

Поздняя диагностика и, соответственно, несвоевременно назначенное лечение способствуют осложнению ИППП – возникновению ВЗОМТ.

В 30–40% случаев ВЗОМТ имеет полимикробную этиологию. В патогенезе участвует целый ряд микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Cl. trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, анаэробы, такие как *Peptococcus* и *Bacteroides*. Однако проблема ВЗОМТ в первую очередь связана с осложненной урогенитальной инфекцией, являющейся следствием *Cl. trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Об этом необходимо помнить при выборе препаратов и схем лечения.

Несмотря на то что ВЗОМТ, вызванные *Neisseria gonorrhoeae*, проявляются более острой симптоматикой, осложнения урогенитального хламидиоза (УХ) связывают с более высокой вероятностью последующего бесплодия [13].

Лапароскопические исследования показали, что именно УХ является преобладающей причиной ВЗОМТ [11]. Тяжесть этих осложнений и затраты на их лечение послужили обоснованием для внедрения программ скрининга на ИППП в ряде стран.

УХ на сегодняшний день является самой распространенной бактериальной ИППП во всем мире [13, 21].

В США и Европе диагностируются каждый год более 3 млн новых случаев УХ [15]. По данным российской статистики, за период с 2000 по 2011 г. зарегистрировано более 90 случаев

на 100 тыс. населения [4]. В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к повышению заболеваемости хламидиозом, особенно среди молодых женщин, только что вступивших в период половой активности [1].

Chlamydia имеют ряд особенностей, одной из которых является тропность к цилиндрическому эпителию. Это приводит к тому, что подростки женского пола подвергаются особому риску из-за присутствия переходной зоны между цилиндрическим и многослойным плоским эпителием на поверхности шейки матки. Пик заболеваемости УХ приходится на возраст 16–25 лет [1, 6] (рис. 1).

Большинство случаев хламидийной инфекции (ХИ) остаются бессимптомными и поздно диагностируются. Невыявленная и своевременно не леченная ХИ может быть причиной ВЗОМТ у женщин, что, в свою очередь, приводит к образованию спаечного процесса в малом тазу, трубному бесплодию, хроническим тазовым болям и внематочной беременности (рис. 2). Риск развития ВЗОМТ существует у 20% женщин с ХИ нижних отделов половых путей.

Основными осложнениями ВЗОМТ, обусловленных урогенитальной ХИ, является:

- хроническая тазовая боль;
- бесплодие;
- внематочная беременность.

Хроническая тазовая боль наблюдается у 25% пациентов с ВЗОМТ в анамнезе и является результатом спаечного процесса или наличием гидросальпинкса.

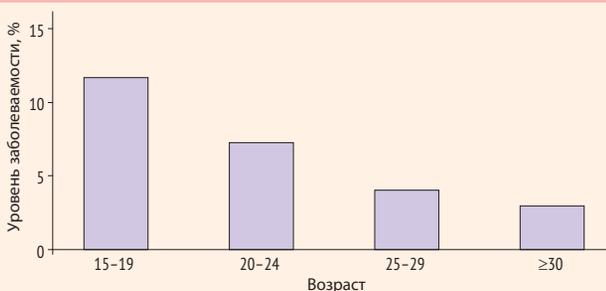
Нарушение фертильности является серьезной проблемой у женщин с ВЗОМТ в анамнезе. Инфекция и воспаление могут привести к образованию рубцовых и спаечных изменений в маточных трубах. Отмечено, что частота бесплодия возрастает с увеличением числа эпизодов ИППП.

Было выявлено, что 50% женщин с трубным фактором бесплодия не имели в анамнезе ВЗОМТ, но при обследовании были выявлены антитела к *C. trachomatis* и рубцовая деформация фаллопиевых труб [12].

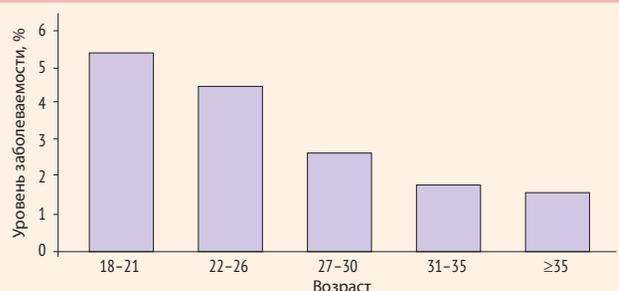
Риск внематочной беременности повышается на 15–50% у женщин с ВЗОМТ в анамнезе.

Рядом авторов отмечено, что не у всех женщин с ХИ в анамнезе в последующем развиваются репродуктивные осложнения и ВЗОМТ [10].

Рисунок 1. Возрастная структура заболеваемости УХ



Возрастная структура *C. trachomatis* позитивных женщин, обследованных в центрах планирования семьи, 2010 г., штат Калифорния



Данные ФГБУ «НЦ АГИП им. В.И. Кулакова»
n = 1 818, возраст 18–49 лет. 2012 г.

Известно, что *Chlamydia SPP* инфицирует эпителиальные клетки, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов. Исследователи предположили, что именно эта воспалительная реакция может быть ответственна за прогрессирование заболевания, особенно у людей с хроническими инфекциями [13].

Клинически ВЗОМТ может проявиться в любой момент течения ХИ, и этот факт подтверждает необходимость и возможность скрининга ХИ для предотвращения ВЗОМТ.

Раннее выявление путем скрининга и дальнейшее лечение хламидиоза было предложено в качестве стратегии по предотвращению ВЗОМТ и последующих заболеваний репродуктивного тракта у сексуально активных молодых женщин [15].

■ В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к повышению заболеваемости хламидиозом, особенно среди молодых женщин, только что вступивших в период половой активности

Во многих развитых странах созданы программы скрининга на хламидиоз с целью снижения заболеваемости и сохранения репродуктивного здоровья [2].

Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендуют ежегодное обследование всех сексуально активных женщин в возрасте до 25 лет. Предложен ежегодный скрининг-тест для мужчин и женщин в возрасте до 20 лет [21]. В Англии такие рекомендации относятся к женщинам в возрасте до 24 лет [17]. Своевременное начало антимикробной терапии УХ позволяет существенно снизить частоту ВЗОМТ и их последствий.

Профилактика отдаленных последствий требует разработки стратегии лечения, которое основано на микробиологической этиологии ВЗОМТ.

Лечение назначается с учетом давности заболевания, клинической картины, локализации поражения, наличия или отсутствия осложнений. Все схемы, используемые для лечения ВЗОМТ, должны быть эффективны в первую очередь против *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, потому что отрицательный цервикальный скрининг для этих микроорганизмов не исключает наличие инфекции в верхних отделах репродуктивного тракта. Препаратами выбора в лечении УХ по последним международным стандартам (CDC, Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*) являются азитромицин и доксициклин. В клинической практике для лечения ВЗОМТ используется несколько классов antimicrobных препаратов, которые применяются, как правило, в комбинациях. Это β-лактамы (цефалоспорины, ингибиторозащищенные пенициллины), фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, аминогликозиды, нитроимидазолы.

Макролиды обладают узким спектром antimicrobного действия, клиническое значение для терапии ВЗОМТ имеет активность в отношении ИППП (*C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*).

Из группы макролидов в схемах лечения ВЗОМТ довольно часто используют кларитромицин, который обладает выраженной активностью в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных организмов. Схема применения кларитромицина (Кларитромицин-Тева): 250 мг два раза в день в течение 7 дней. При необходимости доза увеличивается до 500 мг два раза в день в течение 7–14 дней.

Альтернативой макролидам служат препараты группы фторхинолонов, представляющих приоритет в лечении ИППП и ВЗОМТ.

Одним из фторхинолонов II поколения, входящих в рекомендации по лечению ИППП, является Левофлоксацин (Левофлоксацин-Тева).

Действующее вещество – левовращающий активный изомер офлоксацина – гемигидрат левофлоксацина. Благодаря левовращающейся формуле имеет более высокую эффективность, чем офлоксацин. Механизм действия – бактерицидный: блокада ДНК-гиразы микробной клетки, вмешательство в сшивку разрывов в дезоксирибонуклеиновых кислотах бактерий и нарушение процесса суперспирализации ДНК. За счет этого в микробной клетке происходят необратимые структурные изменения мембран, цитоплазмы и клеточной стенки. Действует против микроорганизмов с аэробным обменом веществ – как грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella spp.*, *N. gonorrhoeae* и др.), так и грамположительных (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus spp.* и др.). Активен против *Mycobacterium spp.*, *Mycoplasma hominis*, *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Действующее вещество почти полностью быстро абсорбируется из пищеварительного канала после перорального приема. Биодоступность после внутреннего употребления 0,5 г гемигидрата левофлоксацина достигает почти 100%. На величину и скорость всасывания мало влияет прием пищи одновременно с таблетками.

Выводится препарат преимущественно с мочой (70%), в которой создаются высокие концентрации, достаточные для

Рисунок 2. Влияние ХИ на репродуктивное здоровье женщины



подавления чувствительной к нему микрофлоры в течение долгого времени [6].

Длительная циркуляция препарата в организме в терапевтических концентрациях позволяет применять его один раз в день.

Рекомендованные схемы лечения ХИ: офлоксацин (Офлоксацин-Тева) 300 мг per os два раза в день в течение 7 дней или левофлоксацин (Левофлоксацин-Тева) 500 мг per os один раз в день в течение 7 дней.

При осложненных формах: офлоксацин (Офлоксацин-Тева) 300 мг per os два раза в день в течение 14 дней или левофлоксацин (Левофлоксацин-Тева) 500 мг per os один раз в день в течение 14 дней.

Полимикробная природа ВЗОМТ обосновывает использование антибактериальных препаратов широкого спектра действия и комбинированных схем лечения, которые обеспечивают адекватную защиту от этих микроорганизмов. Наиболее часто выделяют ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов. По данным отечественных исследователей, наиболее распространенными представителями аэробных микроорганизмов при острых ВЗОМТ являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (35,9%), такие как *E. coli*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter aerogenes*. Из числа анаэробов (20,2%) наиболее часто выделяются *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides urealyticus* и *Prevotella spp.* Также в 11,4% случаев острые ВЗОМТ были вызваны штаммами *Enterococcus faecalis* [8].

Известно, что штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis* сохраняли чувствительность к ципрофлоксацину в 100% случаев, энтерококки сохраняли высокую чувствительность к ципрофлоксацину в 91% случаев [9].

Это обосновывает включение в схемы лечения ВЗОМТ ципрофлоксацина (Ципрофлоксацин-Тева). Препарат действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления (т. к. влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы – только в период деления.

Отличается низкой токсичностью для клеток макроорганизма, что объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и другим антибиотикам.

Схема применения ципрофлоксацина (Ципрофлоксацин-Тева): 500/750 мг два раза в день в течение 7–14 дней в зависимости от тяжести заболевания. При необходимости парентеральной формы введения препарата: 200 мг в/в каждые 12 ч. При выборе схемы лечения необходимо учитывать антимикробную чувствительность, степень тяжести заболевания, а также доступность препаратов.

У женщин с легкой или средней степени тяжести ВЗОМТ возможно амбулаторное лечение. Решение о госпитализации должно быть основано на оценке следующих критериев:

■ невозможность исключить необходимость срочного хирургического вмешательства (например, аппендицит);

- пациентка беременна;
- пациентка не реагирует на антибактериальную терапию, получаемую перорально в амбулаторных условиях, клинически значимым улучшением;
- пациентка не в состоянии соблюдать амбулаторный режим лечения;
- ухудшение состояния пациентки, сопровождающееся тошнотой и рвотой, высокой температурой;
- наличие тубоовариального образования.

■ Все схемы, используемые для лечения ВЗОМТ, должны быть эффективны в первую очередь против *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*

Лечение должно быть комплексным, поскольку процесс связан не только с наличием инфекции, но и с теми неблагоприятными последствиями, которые она вызывает при длительном течении болезни. Поэтому для достижения клинического излечения назначение антибактериальных препаратов в таких случаях должно сочетаться с комплексом противовоспалительных, симптоматических и физиотерапевтических мероприятий, выбор которых зависит от характера патологии.

ВЗОМТ на сегодняшний день являются одними из наиболее распространенных заболеваний женщин репродуктивного возраста. Причиной ВЗОМТ могут являться не только ИППП (в первую очередь *N. gonorrhoeae*, *C. Trachomatis*), но и микроорганизмы, найденные в эндогенной флоре влагалища и шейки матки.

Ежегодный скрининг всех сексуально активных женщин в возрасте до 24–25 лет широко рекомендуется во многих развитых странах, созданы программы скрининга на Chlamydia.

При отсутствии организованного скрининга необходимо своевременно диагностировать хламидийные поражения и осуществлять комплексную этиотропную терапию с учетом степени распространения процесса и наличия сопутствующих осложнений, что особенно актуально в группах риска:

- женщины молодого возраста (до 25 лет), ведущие активную сексуальную жизнь;
- частая смена полового партнера;
- наличие в анамнезе ИППП.

Существующие различные комбинации антимикробной терапии, назначенные с учетом этиологических особенностей ВЗОМТ, являются весьма эффективными в обеспечении клинических и микробиологических доказательств излеченности.

Одним из самых важных факторов является как можно более раннее обнаружение и лечение инфекции, до возникновения осложнений.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.