

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА:

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Воспалительные заболевания женских половых органов являются актуальной проблемой акушерства и гинекологии, так как, несмотря на совершенствование методов лечения, тенденции к снижению числа случаев данных заболеваний не прослеживаются, а неадекватная оценка тяжести течения инфекционного процесса и неправильно подобранная схема терапии приводят к их рецидивирующему хроническому течению.

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

V.L. TYUTYUNNIK, A.A. VERESOVA, E.A. SIROTKINA, N.E. KAN

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Pelvic inflammatory disease: basic principles of therapy

Inflammatory diseases of the female genitals are an actual problem of obstetrics and gynaecology, as there is no tendency towards decline in the prevalence of these diseases despite improvements in treatment methods. An inadequate assessment of the severity of the infection process and an incorrectly chosen therapy scheme leads to the recurring chronic course.

Keywords: Pelvic inflammatory diseases, antibacterial therapy, sexually transmitted infections, macrolides.

Ведущей медицинской и социальной проблемой являются воспалительные заболевания органов репродуктивной системы, широко распространенные в структуре инфекционной патологии человека и приводящие к нарушению генеративной функции. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) служат самой частой причиной хронических тазовых болей, бесплодия, внематочной беременности, осложненного течения беременности, в том числе ее невынашивания, развития плацентарной недостаточности, задержки развития плода, внутриутробной инфекции и др. [1–3].

В структуре гинекологических заболеваний воспалительные процессы репродуктивного тракта занимают ведущее место, женщины с ВЗОМТ составляют до 65% амбулаторных гинекологических больных и до 30% – госпитализированных. Они выявляются у одной пациентки из 60 в возрасте до 45 лет при осмотре врачом общей практики. ВЗОМТ относятся к числу наиболее широко распространенных патологий в современном мире. Этим термином объединяют целый спектр воспалительных заболеваний женского репродуктивного тракта. При этом ВЗОМТ могут быть представлены как эндометритом, сальпингитом, оофоритом, пельвиоперитонитом, так и различными сочетаниями данных нозологических форм [1, 3, 4].

Риск развития воспалительных заболеваний гениталий напрямую зависит от сексуальной активности и частоты смены партнеров, возраста женщины и способа контрацепции, проведения инвазивных гинекологических вмешательств. Пик заболеваемости данной патологией наблюдается у молодых женщин [2, 5].

ВЗОМТ являются следствием восходящего инфицирования из нижних половых путей, чаще всего инфекции эндоцервикса. При этом инфекционный процесс через цервикальный канал распространяется в полость матки, маточные трубы, брюшину и органы брюшной полости, данный путь инфицирования возможен при проведении различных медицинских инвазивных процедур (в том числе инструментальное прерывание беременности, выскабливание стенок полости матки, введение внутриматочной спирали и гистеросальпингография). Также распространение инфекции может протекать лимфогенным, гематогенным и контактным путями [1, 2, 6]. Наиболее вероятными этиологическими факторами воспалительных процессов малого таза являются возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), такие как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, чаще всего их выявляют при воспалительных заболеваниях верхних отделов половых органов, особенно в маточных трубах, перивариальной брюшине. Вызывать ВЗОМТ способны *Trichomonas vaginalis* и микоуреаплазменная инфекция. Кроме того, причиной воспаления могут быть ассоциации неспорообразующих грамотрицательных (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (*Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*), аэробной грамотрицательной (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*) и реже грамположительной (*Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*) микробной флоры [2, 7, 8].

Хламидийная инфекция является одним из основных этиологических агентов, особенно у подростков и жен-

щин молодого возраста, вызывающих воспалительные заболевания женских половых органов, хроническое течение которых оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье и вызывает такие осложнения, как бесплодие, эктопическая беременность, невынашивание беременности, преждевременные роды, инфекции новорожденных, заболевания шейки матки и др. [9, 10]. Широкое распространение урогенитальной хламидийной инфекции и ВЗОМТ, их серьезные последствия для здоровья матери и ребенка диктуют необходимость активного выявления и лечения больных женщин и их половых партнеров. С целью предотвращения отдаленных последствий ВЗОМТ терапию следует начинать как можно раньше [10, 11].

Следующим представителем микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания половых органов (по частоте их выявления), являются мико- и уреоплазмы. Человек является естественным хозяином как минимум 11 видов микоплазм, из них три вида (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) способны вызывать воспалительные заболевания урогенитального тракта. Работы зарубежных и отечественных авторов показали положительную связь колонизации *M. genitalium* нижних отделов половых путей у женщин с воспалительными заболеваниями малого таза и бесплодием, что является убедительным аргументом в пользу развития восходящего инфицирования данным микроорганизмом [7, 12, 13]. При этом диагностика микоплазменной инфекции может быть проведена лишь методом амплификации нуклеиновых кислот в связи с неудовлетворительным ростом бактерий в культуре. Как известно, обязательному лечению подлежит урогенитальная микоплазменная инфекция, вызванная *M. genitalium*, а также наличие *M. genitalium* у полового партнера и невозможность проведения тестов на *M. genitalium* у больных с симптомами воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта. Лечение при обнаружении таких видов микоплазм, как *M. hominis*, *M. fermentans*, *U. urealyticum*, назначается только при клинических проявлениях инфекционно-воспалительных процессов гениталий, при которых доказана этиологическая значимость данных видов микоплазм, а также перед оперативными или инвазивными манипуляциями [1, 7]. С целью этиотропной терапии заболеваний, ассоциированных с генитальными микоплазмами, используют следующие группы антибактериальных препаратов: тетрациклины (доксициклин), макролиды, в том числе азалиды, фторхинолоны. Необходимо сказать, что все микоплазмы резистентны к цефалоспорином, пенициллинам, рифампицину и налидиксовой кислоте, однако зарубежными и отечественными авторами показана стабильная высокая эффективность макролидов [5, 13–15].

Таким образом, развитие ВЗОМТ ассоциируется с молодым возрастом, наличием нескольких половых партнеров, ИППП в анамнезе (у пациентки или ее полового партнера), прерыванием беременности, введением внутриматочного средства.

В настоящее время острое начало воспалительного процесса наблюдается крайне редко, в основном преоб-

ладает постепенное развитие симптомов заболевания, чаще всего без выраженных клинических проявлений [2, 4]. В основе успешного излечения ВЗОМТ лежат своевременная диагностика и ранняя антибактериальная терапия. Однако большая часть данных инфекций протекает бессимптомно, что не мотивирует пациенток обращаться за медицинской помощью и затрудняет их выявление медицинскими специалистами [1]. В исследованиях было показано, что чем раньше поставлен диагноз и начата адекватная антибактериальная терапия, тем реже развиваются осложнения. Учитывая возможность развития серьезных потенциальных осложнений, Центр по контролю заболеваемости США (CDC) [16] рекомендует использовать минимальные критерии диагностики ВЗОМТ на амбулаторном приеме: болезненность при пальпации в нижней части живота, в области придатков и болезненные тракции шейки матки. Они обеспечивают возможность ранней постановки диагноза и начала амбулаторного лечения, не дожидаясь развития тяжелых проявлений, грозящих женщине потерей репродуктивного здоровья и необходимостью госпитализации. Дополнительными критериями диагностики ВЗОМТ являются: лихорадка более 38 °С, патологические выделения из половых путей, лейкоцитоз, изменения лейкоцитарной формулы, повышение С-реактивного белка, а также лабораторное подтверждение инфекции, вызванной гонококками, трихомонадами, хламидиями.

Развитие ВЗОМТ ассоциируется с молодым возрастом, наличием нескольких половых партнеров, ИППП в анамнезе (у пациентки или ее полового партнера), прерыванием беременности, введением внутриматочного средства

Большинство больных ВЗОМТ могут лечиться в амбулаторных условиях, так как в 60% случаев наблюдается субклиническое течение заболевания, в 36% – легкое или среднетяжелое и лишь в 4% – тяжелое [1]. Основаниями для госпитализации женщин с ВЗОМТ являются [2]:

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

Согласно рекомендациям CDC, схемы лечения ВЗОМТ должны охватывать широкий спектр вероятных патогенов. В настоящее время показано, что терапия ВЗОМТ должна быть прямо направлена против ИППП, то есть схемы лечения должны обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных возбудителей, и прежде всего гонококков, хламидий и уреоплазм [5, 6, 11, 12]. При этом как американские [16], так и европейские [17] рекомендации по терапии воспалительных заболеваний органов

таза рутинно не рекомендуют использовать антибиотики, действующие на анаэробную флору, при лечении острых ВЗОМТ. Тем не менее из-за имеющихся доказательств того, что анаэробы обычно присутствуют у женщин со средней и тяжелой степенью воспалительных заболеваний половых путей, целесообразным все же является использование антибактериальных препаратов с расширенным спектром действия против анаэробов.

CDC рекомендует в качестве препаратов первой линии в лечении ВЗОМТ на амбулаторном этапе сочетание цефтриаксона 250 мг однократно (либо цефокситин 2 г) с доксициклином по 100 мг дважды в день в течение 10–14 дней совместно с метронидазолом по 500 мг дважды в день в течение 10–14 дней или без последнего [16]. Альтернативные схемы лечения ВЗОМТ весьма разнообразны и включают в себя сочетание амоксициллин/клавуланата и доксициклина, либо монотерапию азитромицином, или сочетание цефтриаксона с азитромицином и др. [6].

Главное требование к антибактериальным препаратам при лечении ВЗОМТ – это эффективность (не ниже 95%) и доступность, медленное развитие устойчивости и возможность снижения кратности приема. Этим критериям отвечают современные антибактериальные препараты из группы макролидов, и в частности джозамицин. Факторами успешного лечения выступают: немедленное его начало после установления этиологического фактора, защищенные половые контакты на весь период лечения, обследование и лечение половых партнеров. Оценка эффективности терапии должна проводиться у женщин в течение трех ближайших менструальных циклов [1, 4].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, основными группами антибиотиков, обладающих активностью в отношении *C. trachomatis* как наиболее частого возбудителя ВЗОМТ и проявляющих клиническую эффективность при соответствующих инфекциях, являются тетрациклины (доксициклин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин и джозамицин) и фторхинолоны (офлоксацин и моксифлоксацин) [1–3, 8, 17].

Из препаратов группы тетрациклинов предпочтение отдают доксициклину, однако значительная частота побочных эффектов и невозможность использования данного препарата тетрациклинов у больных с тяжелым поражением печени, беременных и кормящих женщин ограничивают его применение.

При лечении урогенитального хламидиоза препараты группы фторхинолонов обычно рассматриваются как лекарственные средства второго ряда. Фторхинолоны являются синтетическими антимикробными средствами с широким спектром антимикробного действия. Фармакокинетические свойства фторхинолонов (высокая степень проникновения в ткани и клетки организма, быстрое развитие бактерицидного эффекта, создание высоких концентраций в макрофагах, стимуляция фагоцитоза) позволяют использовать их для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией.

Среди препаратов группы макролидов вместо эритромицина, который длительное время являлся альтернати-

вой доксициклину в лечении хламидийных инфекций, большинство авторов рекомендует использовать азитромицин, кларитромицин, рокситромицин или джозамицин, что связано с частым развитием нежелательных эффектов при приеме эритромицина со стороны желудочно-кишечного тракта (эпигастральные боли, тошнота, рвота, диарея), необходимостью многократного режима дозирования в сутки.

Стоит отметить, что азитромицин по сравнению с эритромицином обладает большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий, более стабилен в кислой среде желудка, что обеспечивает полноту его всасывания. Препарат отличает тканевонаправленная фармакокинетика (концентрации в тканях превышают плазменные в 10–100 раз), хорошее проникновение внутрь клеток, что особенно важно при лечении хламидийной инфекции. Высокая терапевтическая концентрация этого антибиотика в тканях достигается после однократной дозы и сохраняется в очаге поражения не менее 5 суток. Препарат эффективен также в отношении гонококковой инфекции, что позволяет его применять при гонорейно-хламидийной инфекции и сочетании хламидиоза с ранними формами сифилиса. Обычно азитромицин переносится удовлетворительно, а благодаря однократному приему в сутки увеличивает приверженность пациентов к лечению.

Главное требование к антибактериальным препаратам при лечении ВЗОМТ – это эффективность (не ниже 95%) и доступность, медленное развитие устойчивости и возможность снижения кратности приема

Джозамицин – макролидный антибиотик, который выгодно отличается от своих предшественников. Препарат не влияет на метаболизм печеночных ферментов, так как не связывается с цитохромом P450, важным компонентом метаболических систем печени. Также не отмечено его влияния на не менее важный печеночный фермент – НАДФ-цитохром-C-редуктазу. Следовательно, не влияя на эти ферменты, джозамицин не оказывает действия на метаболизм других препаратов при одновременном приеме. Джозамицин обладает стабильностью в желудочном соке и быстро всасывается в кровоток. Препарат распределяется во внесосудистом пространстве, где благодаря липотропности создается высокая концентрация в клетках и тканях. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1 час после приема препарата, период полувыведения составляет около 2 часов, а равновесное состояние концентраций в крови и тканях достигается на 2–4-й день курсового лечения. Кроме того, данные по биодоступности препарата свидетельствуют о высоком уровне концентрации антибиотика внутри клеток, особенно в лейкоцитах, моноцитах и тканевых макрофагах, что является важным патогенетическим моментом и делает его высокоэффективным препаратом в отношении *C. trachomatis*.

Джозамицин является высокоэффективным препаратом в отношении грамположительных аэробных микроорганизмов: кокков – *Staphylococcus spp.* (в том числе продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus spp.*; неспорообразующих бактерий – *Corynebacterium diphtheriae*; спорообразующих бактерий – *Bacillus anthracis*; грамотрицательных микроорганизмов: аэробных кокков – *Neisseria gonorrhoeae*; аэробных бактерий – *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*. Доказана высокая активность в отношении *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamidia spp.*

Различными исследованиями была показана высокая эффективность джозамицина при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов, вызванных уреамикоплазменной инфекцией и хламидиями [5, 11, 13–15].

Одним из преимуществ джозамицина является быстрое создание высокой концентрации препарата в клетках и тканях за счет его высокой липофильности. При пероральном применении концентрация джозамицина в лейкоцитах, моноцитах, фагоцитах, макрофагах и клетках эпителия приблизительно в 20 раз выше, чем в межклеточном пространстве. Поскольку хламидии являются исключительно внутриклеточными возбудителями, вышеуказанные свойства джозамицина делают его идеальным препаратом для лечения хламидийной инфекции [10].

Достаточно широкий спектр антимикробного действия антибиотика делает его эффективным при лечении смешанных инфекций, включающих анаэробные, к которым женщины особенно восприимчивы.

Особенностью джозамицина является то, что он проявляет высокую активность по отношению к внутриклеточным возбудителям инфекции – хламидиям, микоплазмам и уреаплазмам, которые сегодня являются основными причинами длительно протекающих воспалительных процессов, приводящих к различным осложнениям. Этот препарат отличается отсутствием вредного воздействия на организм человека, в том числе на организм беременной женщины и плода – джозамицин проникает через плаценту к плоду, но не оказывает на него отрицательного воздействия [9, 10, 15].

Сочетание повышенной эффективности, соблюдения схемы лечения, а также незначительного количества неблагоприятных эффектов по сравнению с другими макролидными антибиотиками часто делает джозамицин предпочтительным вариантом назначения для врачей при лечении ВЗОМТ, особенно при хламидийной этиологии.

Таким образом, существующие на настоящий момент результаты отечественных и зарубежных клинических исследований, а также рекомендации международных сообществ позволяют сделать вывод о том, что наиболее безопасным и высокоэффективным макролидом для использования в качестве терапии воспалительных заболеваний женских половых органов, вызванных *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Chlamidia spp.*, является джозамицин.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. в 2 т. Т. 1. Акушерство, неонатология. Под общ. ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: «Литтерра», 2010, 784 с. /Rational pharmacotherapy in obstetrics, gynecology and neonatology: A guide for practicing physicians. 2nd ed., Rev. and add. in 2 volumes. V. 1. Obstetrics, neonatology. Under the general editorship of Serova VN, Sukhikh GT. Moscow: Litterra, 2010, 784 p.
2. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. *Гинекология*, 2011, 3(5): 23-26. Shurshalina AV. Pelvic inflammatory diseases: modern tactics of therapy. *Gynecologiya*, 2011, 3(5): 23-26.
3. Тихомиров А.Л. Значение адекватной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза для сохранения репродуктивного женского здоровья. *Трудный пациент*, 2010, 8(1-2): 9-12. Tikhomirov AL. The importance of adequate antibiotic therapy for pelvic inflammatory diseases to preserve reproductive health. *Trudny Patsient*, 2010, 8(1-2): 9-12.
4. Haggerty CL, Ness RB. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Women's Health*, 2008, 4(4): 383-97.
5. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Пути повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний органов малого таза ассоциированных с микоплазменной инфекцией. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2011, 4: 102-106. /Perlamutrov YuN, Chernova NI. Ways to improve the effectiveness of therapy for pelvic inflammatory diseases associated with mycoplasma infection. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2011, 4: 102-106.
6. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG et al. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2007, 110(1): 53-60.
7. Прилепская В., Кисина В., Соколовский Е. и др. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии. *Гинекология*, 2007, 9: 31-38. /Prilepskaya V, Kisina V, Sokolovsky E, et al. On the issue of the role of mycoplasmas in urogenital pathology. *Gynecologiya*, 2007, 9: 31-38.
8. Short VL, Totten PA, Ness RB et al. Clinical presentation of Mycoplasma genitalium infection versus Neisseria gonorrhoeae infection among women with pelvic inflammatory disease. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(1): 41-7.
9. Darville T. Recognition and treatment of chlamydial infections from birth to adolescence. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 764: 109-22.
10. Mishori R, McClaskey EL, Winklerprins VJ. Chlamydia trachomatis infections: screening, diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2012, 86(12): 1127-32.
11. Рафальский В.В., Довгань Е.В., Остроумова М.В. Подходы к рациональному выбору антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Гинекология*, 2010, 12(3): 6-11. /Rafalsky VV, Dovgan EV, Ostroumova MV. Approaches to the rational choice of antibacterial therapy for pelvic inflammatory diseases in women. *Gynecologiya*, 2010, 12(3): 6-11.
12. Sethi S, Singh G, Samanta P, Sharma M. Mycoplasma genitalium: an emerging sexually transmitted pathogen. *Indian J Med Res*, 2012, 136(6): 942-55.
13. Hunjak B, Sabol I, Vojnović G et al. Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum in women of reproductive age. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(2): 407-12.
14. Dhawan B, Malhotra N, Sreenivas V et al. Ureaplasma serovars & their antimicrobial susceptibility in patients of infertility & genital tract infections. *Indian J Med Res*, 2012, 136(6): 991-6.
15. Zhou Y, Xu XL, Wang CP et al. Detection and the antibiotic susceptibility analysis of mycoplasma and chlamydia in urogenital tract infections of 327 cases patients with tubal infertility. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2011, 25(3): 201-4.
16. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-12): 1-110.
17. Ross J, Judlin P, Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *International Journal of STD and AIDS*, 2007, 18(10): 662-66.