

# ЛЕЧЕБНЫЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) связаны с ростом заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем. Современные особенности течения ВЗОМТ ставят вопрос о включении в состав комплексной терапии ВЗОМТ препаратов, улучшающих исходы терапии. Развитие хронических воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, это служит основанием для разработки и изыскания новых лечебных средств и методов, оказывающих эффективное терапевтическое воздействие, направленное на восстановление функции нарушенного иммунного статуса человека в целом. Вышеописанной возможностью обладает аминодигидрофталазиндион натрия – синтетическое низкомолекулярное иммуномодулирующее лекарственное средство с противовоспалительной активностью.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания органов малого таза, ВЗОМТ, эндометрит, ИППП.

E.R. DOVLETKHANOVA, PhD in medicine, P.R. GATSURA, PhD in medicine, A.N. MGERYAN, PhD in medicine

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

## MEDICAL ASPECTS OF PELVIC INFLAMMATORY DISEASES

Inflammatory pelvic diseases (IPD) are associated with increased incidence of sexually transmitted infections. The modern features of the PID course raise the question of including drugs improving therapy outcomes in the combination PID therapy. The development of chronic inflammatory processes is accompanied by changes in the body's immune system, which serves as a basis for developing and finding new therapeutic agents and methods that have an effective therapeutic effect aimed at restoring the function of the impaired human immune status as a whole. The synthetic low molecular weight immunomodulating drug with anti-inflammatory activity aminodihydrophthalazinedione sodium possesses the above described therapeutic potential.

**Keywords:** inflammatory pelvic diseases, IPD, endometritis, STI.

**В**оспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются распространенным расстройством репродуктивного здоровья и занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости, достигая 50–65% и представляя собой целый спектр заболеваний верхнего отдела женских половых путей, включая различные сочетания эндометрита, сальпингита, оофорита [1, 2]. Инфекционный агент в первую очередь поражает слизистые оболочки органов малого таза (матки, маточных труб), но воспаление достаточно быстро может стать трансмуральным.

Механизм повреждения тканей при манифестации воспалительных заболеваний может быть различным:

- возбудители могут входить в контакт или проникать в клетки хозяина и непосредственно вызывать гибель клеток;
- вырабатываются эндо- и экзотоксины, которые приводят к гибели клеток, находящихся рядом с поврежденными клетками;
- развиваются иммунные клеточные и гуморальные реакции, направленные против инфекционного агента, способные вызывать дополнительные повреждения ткани;
- вырабатываются ферменты, повреждающие кровеносные сосуды и вызывающие опосредованно ишемический некроз тканей [3].

ВЗОМТ, как правило, инициируются восходящей инфекцией из влагалища и шейки матки, вызывая воспаление различной степени тяжести.

В процесс миграции микроорганизмов из нижних отделов гениталий в верхние могут быть вовлечены многочисленные факторы:

- открытие шейки матки во время менструации, ретроградный заброс менструальной крови;
- ритмические сокращения матки, происходящие во время оргазма;
- проникновение бактерий вместе со сперматозоидами в матку и маточные трубы;
- бесконтрольный прием антибактериальных препаратов, нарушающий баланс эндогенной микрофлоры во влагалище, вследствие чего непатогенные микроорганизмы чрезмерно размножаются и могут быть причиной воспалительных заболеваний гениталий [4].

Тенденция неуклонного роста данной когорты заболеваний, безусловно, связана с ростом инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [5].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно выявляются приблизительно 448 млн новых случаев ИППП у людей в возрасте 15–49 лет [6].

При этом необходимо отметить, что ряд факторов влияет на трудность определения фактического уровня заболеваемости и распространенности ВЗОМТ, причиной которых являются ИППП, во всем мире [7]:

- непризнание заболевания со стороны пациентов;
- трудности в получении доступа к медицинской помощи;
- субъективный метод диагностики заболеваний;
- отсутствие или недостаточность необходимой лабораторной базы для точной диагностики заболеваний.

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

Урогенитальные инфекции 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. В настоящее время не подлежит сомнению тот факт, что именно с вирусно-бактериальными ИППП связаны такие патологические состояния, как внутриутробная инфекция, невынашивание беременности, преждевременные роды, развитие плацентарной недостаточности с последующей задержкой внутриутробного развития плода и др. С учетом данных фактов остро встает проблема ранней диагностики и своевременной рациональной терапии урогенитальных инфекций.

Такие осложнения ВЗОМТ, как спаечный процесс в малом тазу и внематочная беременность, особенно актуальны в связи с ростом женского бесплодия и снижения рождаемости на фоне демографического кризиса, началом которого можно считать 1990-е гг. По данным Росстата, в 2009 г. в России насчитывалось 33,7 млн людей в возрасте от 15 до 29 лет, в 2011 г. их число составляло 32,4 млн, а в 2015 г. – 28,7 млн. По прогнозу, к 2023 г. число молодых людей в России уменьшится до 22,3 млн [7].

Рост заболеваемости ВЗОМТ в определенной степени может быть следствием несвоевременной диагностики урогенитальных инфекций, обусловленной их частым субклиническим течением, использованием неадекватных методик лабораторной диагностики, а также распространенной у пациентов практики самостоятельного лечения.

В качестве диагностики возбудителей ИППП рекомендовано использовать только валидированные методы. В настоящее время в качестве метода прямого выявления возбудителя для диагностики ИППП широко используются высокочувствительные методы амплификации нуклеиновых кислот.

Формирование антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных заболеваний, безусловно, значительно ослабляет эффективность стандартных лечебных схем и диктует необходимость поиска альтернативных терапевтических подходов к терапии ИППП.

Назначение антибактериальной терапии должно опираться на результаты лабораторных данных о выявлении возбудителя. В тех случаях, когда по каким-то причинам

это сделать не представляется возможным, допускается эмпирическая терапия. Возможен также эпидемиологический подход к назначению лечения – оно рекомендуется половым партнерам инфицированного пациента, которых не удастся привлечь к обследованию [8].

Все схемы лечения, используемые для терапии сальпингита, оофорита и других ВЗОМТ, должны быть эффективны в отношении *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, поскольку отсутствие этих возбудителей в эндоцервикальном образце не исключает вызванной ими восходящей инфекции [9, 10].

Лечение должно быть начато сразу же при установлении предварительного диагноза, поскольку профилактика отсроченных осложнений зависит от раннего назначения соответствующих антибиотиков. При выборе схемы лечения необходимо учитывать ее доступность, стоимость и приемлемость для пациента.

Гонококковая инфекция, несмотря на наличие препаратов с высокой противогонококковой активностью, является трудно контролируемым заболеванием, поскольку на эпидемиологию и эффективность терапии большое влияние оказывают, с одной стороны, социальные, поведенческие и демографические факторы, с другой стороны, частое (до 90% случаев) бессимптомное течение и быстрорастущая резистентность гонококка к антибиотикам. В настоящее время для терапии гонококковой инфекции не могут быть рекомендованы пенициллины (короткого и пролонгированного действия), ампициллин, амоксициллин, ампициллин/оксациллин в связи с их низкой активностью и высокой (более 70%) резистентностью. Тетрациклин практически неактивен в отношении *N. gonorrhoeae* (уровень резистентности – 96%) и наряду с доксициклином не может быть использован для лечения гонококковой инфекции. Ципрофлоксацин активен в отношении большинства возбудителей гонореи (98% чувствительных штаммов), однако, по данным зарубежных исследований, резистентность к нему быстро нарастает, поэтому он может применяться только в качестве альтернативного препарата. Наиболее высокой антигонококковой активностью обладают цефалоспорины III поколения – цефтриаксон и макролиды – азитромицин. С учетом последних международных данных по росту резистентности гонококков к цефалоспорином и макролидам и согласно международным рекомендациям первой линией терапии гонококковой инфекции на сегодняшний день является комбинация цефтриаксона и азитромицина. Благодаря комбинированной антибиотикотерапии можно добиться не только эффективной эрадикации патогена, но и предупреждения развития его резистентности [7, 11, 12].

Существующие рекомендации Центра по контролю заболеваемости США (CDC) и Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI) предлагают две основные схемы терапии неосложненной гонококковой инфекции у взрослых: комбинацию цефтриаксона 500 мг в/м и азитромицина внутрь в дозе 1 г (CDC) либо комбинацию цефтриаксона 500 мг в/м и азитромицина внутрь в дозе 2 г (IUSTI). Важно отметить, что при гонококковой инфекции другие

макролиды не эффективны, поэтому следует избегать их назначений при гонорее.

При заражении хламидийной инфекцией и исключении других возбудителей возможно однократное применение 1 г азитромицина, поскольку выделенные изоляты показывают высокую чувствительность к азитромицину. В настоящее время не выявлено ни одного клинического изолята *C. trachomatis*, устойчивого к азитромицину.

Для лечения сальпингитов и оофоритов применяют комбинированную 14-дневную терапию цефтриаксоном в/м с пульс-терапией азитромицином внутрь в дозе 1 г 2 р/сут с интервалом 7 дней или комбинацию цефтриаксона с 14-дневной схемой приема доксициклина. Данные схемы давно применяются как в РФ, так и в международной практике и остаются терапией выбора при сальпингитах и оофоритах [11, 12].

В условиях стационара могут быть использованы ступенчатые схемы лечения, в т. ч. и с применением азитромицина, когда препарат вначале назначается внутривенно, с последующим переходом на пероральную терапию. Эффективность такой терапии была доказана в ряде клинических исследований [12, 13].

При длительно текущих воспалительных процессах лечение не оказывает столь благотворного воздействия, т. к. воспаление – это полисистемное заболевание, которое поддерживается образованием провоспалительных медиаторов. Основными из них являются циклооксигеназы. Циклооксигеназа II образуется под действием цитокинов, индуцирующих воспалительную реакцию, участвуя в синтезе простагландинов при воспалении [14].

Клинически ВЗОМТ может проявиться в любой момент течения генитальной инфекции. На характер и степень воспаления и, соответственно, на тяжесть течения и отдаленные последствия ВЗОМТ влияют бактериальная нагрузка и количество микробных ассоциаций, а также состояние иммунной системы организма хозяина. Известно, что *Chlamydia spp.* инфицирует эпителиальные клетки, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов [15]. Исследователи предположили, что именно воспалительная реакция может быть ответственна за прогрессирование заболевания, особенно у людей с хроническими инфекциями.

Врожденный иммунитет служит первой линией обороны перед воздействием патогенов и зависит от распознающих рецепторов. Toll-подобные рецепторы (TLR) отвечают за индукцию цитокинов и хемокинов и активацию иммунной системы, что приводит к ликвидации агента воспаления. Было высказано предположение, что мутации генов, ответственных за активность TLR, возможно, влекут за собой прогрессирование заболевания [16, 17].

Развитие хронических воспалительных процессов сопровождается изменениями иммунной системы организма, которые влияют не только на течение, но и исход заболевания. Это служит основанием для разработки и изыскания новых лечебных средств и методов, оказы-

вающих эффективное терапевтическое воздействие, направленное на восстановление функции нарушенного иммунного статуса человека в целом или на конкретное звено в иммунной системе, что является прямым посылом для использования иммуномодулирующих средств [18].

Основным показанием к назначению иммуномодуляторов является индуцированная или спонтанная вторичная иммунная недостаточность, клинически проявляющаяся следующими особенностями:

- склонностью к активно протекающим инфекционно-воспалительным процессам любой локализации;
- частыми рецидивами и вялым течением;
- резистентностью к лечению традиционными средствами;
- преобладанием в качестве возбудителей оппортунистических или условно-патогенных микроорганизмов, а также патогенной флоры с атипичными биологическими свойствами;
- наличием множественной устойчивости к этиотропным средствам.

Выбор иммуномодуляторов должен быть определен с учетом состояния иммунной системы пациента, цели иммунофармакотерапии, иммунофармакологических свойств, эффективности и безопасности применяемого препарата, особенностей взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Ведущая функция в формировании иммунитета принадлежит интерферонам (ИФН), являющимся важнейшим компонентом врожденной неспецифической защиты организма от инфекций. ИФН представляют собой семейство белков местной (аутокринной и паракринной) регуляции, которые способны активировать внутриклеточные процессы и межклеточные взаимодействия, обеспечивающие устойчивость к вирусным инфекциям, усиливающие врожденный и приобретенный иммунные ответы, модулирующие процессы развития и гибели нормальных и опухолевых клеток. Резистентность организма к инфекционным заболеваниям, в т. ч. к вирусным инфекциям, во многом зависит от активности группы генов системы ИФН.

Эффекты интерферонов не прямые – активация интерферонами специфических рецепторов вызывает каскад клеточных процессов, приводящих к индукции специфических стимулируемых интерферонами генов, кодирующих синтез множества белков, которые и обеспечивают противовирусные эффекты, противоопухолевое и антипролиферативное действие ИФН. Индуцируемые интерферонами белки включают: ферменты, транскрипционные факторы, клеточные поверхностные гликопротеиды, цитокины, хемокины и другие факторы, действие которых продолжают исследовать. Продукция интерферонов клетками является преходящей, временной – «молчание» в норме гены ИФН индуцируются под действием продуктов вирусного и микробного происхождения и химических индукторов.

Примером иммуномодулятора, удачно сочетающего вышеперечисленные эффекты, является аминокоди-

дрофталазиндион натрия – синтетическое низкомолекулярное иммуномодулирующее лекарственное средство с противовоспалительной активностью.

Аминодигидрофталазиндион натрия обладает рядом преимуществ:

- максимальная концентрация препарата в крови определяется через 20 мин после введения;
- при внутримышечном и ректальном путях введения основные фармакологические эффекты препарата наблюдаются в течение 72 ч;
- не подвергается биотрансформации в печени;
- биодоступность при в/м и ректальном введении одинакова;
- выводится из организма в неизменном виде, в основном через почки;
- не взаимодействует с другими препаратами;
- влияет как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета.

Препарат непосредственно воздействует на регуляцию фагоцитарной и пролиферативной активности: макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток, Т-лимфоцитов, регулирует синтез эндогенных интерферонов (ИФН- $\alpha$ , - $\gamma$ ). Опосредованно влияет на продукцию антител (IgM, IgG, IgA) и их функциональную активность.

Аминодигидрофталазиндион натрия обладает противовоспалительным эффектом: обратимое (на 6–8 ч) ингибирование избыточного синтеза активированными макрофагами провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) -1, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), индукция синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), что приводит к снижению степени интоксикации, продолжительности и выраженности воспалительного процесса.

Репарационный эффект выражается в увеличении выработки фагоцитарными клетками ростовых факторов; переносе макрофагами в очаг воспаления регенерационной информации и в результате – в ускорении процессов репарации.

Антиоксидантный эффект обусловлен обратимым (на 6–8 ч) ингибированием избыточного синтеза активированными макрофагами активных форм кислорода и оксида азота, приводящим к снижению степени оксидантного стресса в клетках и тканях, накоплению продуктов перекисного окисления липидов.

Мембранопротективный эффект проявляется опосредованно, за счет снижения оксидантного стресса, вследствие ингибирования выработки активных форм кислорода фагоцитарными клетками, что приводит к повышению устойчивости клеточных мембран и уменьшению повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов.

Нами были обследованы 46 пациенток в возрасте от 24 до 41 года (средний возраст –  $28,2 \pm 1,2$  года) с клиническими проявлениями и подтвержденным диагнозом хронического эндометрита по данным клинико-лабораторных методов исследования.

С целью обследования использовались клинический (анализ анамнестических данных, клинических симптомов, жалоб пациентки), гинекологический (осмотр

вульвы, слизистых влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование, расширенная кольпоскопия) и бактериологический (посев с определением чувствительности к антибиотикам) методы, выявление ИППП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Всем пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза.

Жалобы на боли внизу живота тянущего или ноющего характера различной степени интенсивности предъявляли 32 (69,6%) пациентки. Выделения из половых путей отмечали 20 (43,5%), зуд, жжение во влагалище и в области наружных половых органов – 15 (32,6%) пациенток.

Бимануальное обследование выявило болезненность при пальпации области матки и придатков у всех пациенток, при осмотре в зеркалах и расширенной кольпоскопии у трети пациенток были выявлены признаки цервицита.

УЗИ органов малого таза определило изменение структуры эндометрия, нарушение дифференцировки слоев: выявлялись зоны (очаги) пониженной эхогенности, неправильной формы, в зоне срединного М-эха – участки повышенной эхогенности различной величины и формы. У большинства пациенток (71,7%) отмечалось истончение эндометрия, внутриматочные синехии выявлены у 1 (2,2%) пациентки, гиперплазия эндометрия – у 3 (6,5%), полипы эндометрия – у 2 (4,3%). Пациенткам с гиперплазией, полипами и внутриматочными синехиями была рекомендована гистероскопия с диагностическим выскабливанием. Пациентки с гиперплазией, полипами и синехиями были исключены из дальнейшего наблюдения.

По результатам ПЦР-диагностики и бактериологического посева в 29,2% наблюдений были выявлены уреоплазмы (*Ur. urealiticum*, *Ur. parvum*); микоплазмы (*M. hominis*) – в 9,2%, ВПГ – в 15,2%; ЦМВ – в 10,8%; *Enterococcus faecalis* – в 45,6%; *Candida spp.* – в 39,2%; *E. coli* – в 26,1%; *Staph. epidermidis* – в 23,9%; *Staph. haemolyticus* – в 19,5%; *Streptococcus* – в 13,0%.

Морфологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия позволило выявить у 28 (60,9%) пациенток признаки хронического эндометрита: уменьшение доли железистого компонента эндометрия, нарушение распределения лимфоцитов и макрофагов, уплотнение стромы, очаги фиброза.

В соответствии с результатами обследования пациенткам была назначена антибактериальная терапия длительностью 14 дней (макролиды в сочетании с метронидазолом и противогрибковыми препаратами).

Двадцати пациенткам дополнительно к антибактериальной терапии был назначен препарат аминодигидрофталазиндион натрия в виде ректальных свечей по схеме: по 1 суппозиторию 1 раз в день – 5 дней, затем по 1 суппозиторию через день, курс – 15 суппозиторияев.

Контроль эффективности лечения проводился через 4 нед. после окончания терапии. Критериями эффективности терапии явились отсутствие возбудителей инфекции в посевах, нормализация/улучшение структуры эндо-

