

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ

УДК 618.1+618.3:616-06-036.12

**В.В. Подольский, Л.Е. Туманова,
В.Л. Дронова, И.И. Воробьева,
Вл.В. Подольский, О.П. Святая**

(г.Киев, Украина)

ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА КАК ПРИЧИНА ОСЛОЖНЕНИЙ В ГИНЕКОЛОГИИ И АКУШЕРСТВЕ

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания женских половых органов, невынашивание беременности, Актовегин.

Резюме. Среди заболеваний, которые нарушают репродуктивную функцию, ведущее место занимают хронические воспалительные заболевания половых органов. В Украине эта патология в структуре гинекологической заболеваемости составляет от 60 до 80%.

Хронические воспалительные заболевания женских половых органов ведут к тяжелым изменениям в репродуктивной системе женщины – бесплодию (38,9%), нарушениям менструальной функции (42,3%), поликистозности яичников (45,7%), фибромиоме матки (3,9%), гиперпластическим процессам эндометрия (6,2%), образованию спаек в области органов малого таза.

Проведенные нами исследования показали, что хронические воспалительные процессы половых органов у женщин приводят к невынашиванию беременности, при этом чаще всего преждевременное прерывание беременности происходит в I триместре. Дисбаланс микробиоценоза урогенитальных органов является основной причиной осложненного течения беременности и внутриутробного инфицирования плода. Показана высокая эффективность использования препарата Актовегин (фирма «NIKOMED») для коррекции выявляемых изменений.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее важных проблем в Украине на современном этапе является здоровье женщины. Как известно, в последнее десятилетие в нашей стране продолжается демографический кризис. Среди причин, вызвавших его, отмечаются недостаточное естественное воспроизведение населения. Негативные тенденции в этом процессе в значительной степени связаны с нарушениями репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста.

В свою очередь, среди заболеваний, которые нарушают репродуктивную функцию, ведущее место занимают хронические воспалительные заболевания половых органов. В Украине эта

патология в структуре гинекологической заболеваемости составляет от 60 до 80%. Значительный рост количества таких заболеваний обусловлен, прежде всего, изменениями условий существования женщины. Наиболее значимым является повышение роли женщин в социально-экономической жизни современного общества, чему способствует увеличение стрессовых перегрузок, как на работе, так и в быту, что отрицательно влияет на состояние психологического и соматического здоровья женщины. Имеют значение также рост миграции населения, урбанизация, изменение полового поведения молодежи и т.п.

В этиологии рассматриваемых заболеваний важная роль принадлежит микроорганизмам. При

этом характерным признаком микробиоценоза мочевыводящих и половых органов больных с этой патологией является появление значительного количества новых видов микроорганизмов, большинство из которых могут передаваться половым путем.

Известно, что во влагалище здоровой женщины присутствует большое число бактерий, в том числе и представители условно-патогенной флоры, которые при определенных условиях могут стать вирулентными. При хронических воспалительных заболеваниях половых органов в спектре возбудителей отличаются в основном ассоциации микробов, вирусов и грибов.

Проникновению инфекционных агентов способствуют многие факторы: прежде всего это снижение барьерных функций организма, макрофагального фагоцитоза, трансферинной защиты лизоцима – пептидной системы тромбоцитов и иммунных механизмов (Т-лимфоциты, иммуноглобулины, система комплемента).

Определенную роль в снижении иммунитета может играть наличие в организме очагов инфекции, в частности хронические заболевания мочевыделительной системы, желчного пузыря и печени, хронического тонзиллита. В таких случаях наблюдается вторичное иммунодефицитное состояние.

Распространению инфекционного процесса могут благоприятствовать непорядочные половые отношения (с партнерами, сперма которых является источником инфекции), внутриматочные вмешательства, послеродовые гнойно-септические осложнения.

На состояние женщины с этой патологией часто влияют так называемые факторы риска, которые не только вызывают обострение инфекционного процесса, но и принимают непосредственное участие в патогенезе. К ним относятся: неблагоприятная экологическая ситуация в месте проживания (до 12%), опасное воздействие определенных профессиональных моментов (8%), вредные привычки (30-40%).

Известно, что разнообразные факторы окружающей среды, межличностные отношения, нарушения биологических ритмов могут вызывать стресс. Наши исследования показали, что почти у половины пациенток с рассматриваемой патологией отмечается высокий уровень психоэмоционального напряжения, а более чем у 60% – угнетение соответствующих механизмов адаптации. Наши исследования позволяют утверждать, что при хронических воспалительных заболеваниях половых органов ухудшается сексуальное здоровье, а это в свою очередь создает порочный круг:

из-за своего соматического состояния женщина не может в полной мере реализовать не только сексуальную, но и основную функцию – продолжение рода. Наряду с перечисленными изменениями в организме больной женщины происходят эндокринные расстройства, в частности, в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа-надпочечники и в яичниках. В большинстве случаев имеют место ановуляторные циклы, слабость лютеиновой фазы, иногда двуфазный менструальный цикл.

Хронические воспалительные заболевания женских половых органов ведут к тяжелым изменениям в репродуктивной системе женщины – бесплодию (38,9%), нарушениям менструальной функции (42,3%), поликистозности яичников (45,7%), фибромиоме матки (3,9%), гиперпластическим процессам эндометрия (6,2%), образованию спаек в области органов малого таза.

Наши исследования по определению состояния микробиоценоза урогенитальных органов у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов показали, что существует широкий спектр микроорганизмов, которые играют важную роль в этиологии этих групп заболеваний. Для женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов наиболее характерен широкий спектр микроорганизмов, входящих в ассоциации условно-патогенных микроорганизмов, которые распространяются половым путем в сочетании с грибами рода *Candida*, соответственно составили – *Chlamydia trachomatis* + *Candida* + вирус герпеса 2 типа – 18,3%, *Chlamydia trachomatis* + *Staphylococcus pidermidis* + ЦМВ – 11,7%. Таким образом, ведущее место в патогенезе хронических воспалительных заболеваний половых органов принадлежит инфекции, видовой спектр которой составляют исключительно ассоциации микроорганизмов. Количественный и качественный состав микрофлоры при этой патологии зависит от формы, давности заболевания и состояния иммунной системы.

Проведенные комплексные исследования состояния иммунной системы у женщин с различным уровнем поражения половых органов показали, что происходят сложные нарушения основных звеньев иммунного ответа, а именно развивается дисбаланс в составе отдельных субпопуляций лимфоцитов, угнетение пролиферативного ответа на Т-митогены, торможение процессов активации лимфоцитов и усиление апоптических процессов в этих клетках. Наряду с этим изменяется уровень иммуноглобулинов, особенно уменьшается количество иммуноглобулинов класса А в крови

и нарушается фагоцитарная активность нейтрофилов. Особенно значительные изменения происходят в составе провоспалительных цитокинов, где обнаружено селективное подавление синтеза интерферона- α на фоне увеличения уровня интерферона- γ и ФНО- α .

Учитывая наличие достаточного количества антибактериальных средств, использовать их для лечения хронических воспалительных заболеваний необходимо с учетом их влияния на женские половые органы. Однако не всегда врач имеет возможность реализовать эту диагностическую процедуру. Поэтому, основываясь на результатах наших исследований микробиологического спектра возбудителей, можно использовать современные антибиотики, которые перекрывают спектр ассоциации микроорганизмов.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению ХЗЗСО, при легкой и средней степени тяжести заболевания, степени микробного обсеменения КОЕ 104-105 амбулаторно, проводится пероральная антибиотикотерапия. При тяжелом или усложненном течении хронических воспалительных заболеваний половых органов, степени микробного обсеменения при КОЕ 106-108 и выше, микст-инфекции, антибиотики следует вводить внутривенно до получения клинического улучшения, а затем на протяжении еще 24 часов со следующим переходом на пероральный прием. Время перехода на пероральный прием определяется врачом в зависимости от клинического ответа. Для коррекции иммунологических нарушений, которые выявляются при хронических воспалительных заболеваниях половых органов, могут использоваться разные иммуномодуляторы.

Инфицирование женщин до беременности и неадекватное наблюдение и лечение за такими женщинами может привести к определенным проблемам во время беременности. Для определения взаимосвязи перенесенных хронических воспалительных заболеваний половых органов и частоты осложнений беременности и родов, нами были проведены клинико-эпидемиологические исследования в популяции женщин фертильного возраста. Результаты этих исследований показали, что наиболее частыми осложнениями в родах у этих женщин были: угроза прерывания беременности (56%), преждевременные роды (21%), преждевременное излитие околоплодных вод (35%), гипоксия плода и асфиксия новорожденных (58%), у 36% женщин были патологические роды, закончившиеся оперативным родоразрешением. Следовательно, наиболее важными проблемами во время беременности в случае инфицирования остается

преждевременное прерывание беременности и внутриутробное инфицирование плода.

Преждевременное прерывание беременности, по нашим данным, занимает важнейшее место и составляет при невынашивании беременности – 37%, при преждевременных родах – 57%. Много лет невынашивание беременности остается одной из актуальных государственных проблем, которая имеет не только медико-биологические аспекты, но и важное социальное значение. Проведенные нами исследования показали, что хронические воспалительные процессы половых органов у женщин приводят к невынашиванию беременности, при этом чаще всего преждевременное прерывание беременности происходит в I триместре.

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что среди микроорганизмов, которые проникают в полость матки из расположенных ниже отделов репродуктивных органов, преобладают условно-патогенные бактерии, а дисбаланс среды влагалища рассматривается как основная причина осложненного течения беременности и внутриутробного инфицирования плода.

Изучение микробиоценоза влагалища у беременных женщин обнаружило широкий видовой спектр бактерий, в состав которого входило 14 видов патогенных, условно-патогенных микроорганизмов и представителей нормальной микрофлоры половых путей. В бактериальном спектре патогенной микрофлоры было обнаружено: золотистый стафилококк – у 15,5% женщин, стрептококк β -гемолитический – у 20,4%, кишечная палочка – у 35,9%. Среди условно-патогенных бактерий преобладали: эпидермальный стафилококк, энтеробактер, протей, гарднереллы и коринебактерии. Следует отметить, что у всех обследованных беременных с преждевременными родами бактериальная флора находилась в ассоциациях из двух или трех видов бактерий, в сочетании с грибами рода Кандида достигала значительных концентраций у 32,8% женщин.

Результаты бактериологических исследований, полученных у беременных с угрозой преждевременного прерывания беременности, указывают на дисбаланс между уровнем показателей условно-патогенной и нормальной микрофлоры. При этом гениальные инфекции были обнаружены у 34,4% женщин с угрозой преждевременных родов, а за видовым спектром хламидии – у 36,68%, уреаплазма – у 32,2%, микоплазма – у 31,2%. Из них у 50% состоялись преждевременные роды. Следует подчеркнуть, что у 100% случаев развитие гениальных инфекций происходило на фоне нарушения биоценоза половых путей. Обследования на группу TORCH позволили выяснить,

что 30,6% женщин с угрозой преждевременного прерывания беременности страдают на хронический токсоплазмоз. Данные о наличии вирусной инфекции у обследованных беременных показали инфицирование герпес вирусами у 89,9% случаев. У беременных с угрозой преждевременных родов у 37,5% случаев имеет место сочетание герпес и цитомегаловирусной инфекций. Таким образом, возможный спектр возбудителей внутриутробной инфекции очень разнообразен и широк.

Нарушение микробиоценоза половых путей сопровождается дисбалансом в местном иммунном статусе, который выражается в снижении уровня IgG и увеличении количества IgA. Данные рисунка свидетельствуют, что фагоцитарное число нейтрофилов и фагоцитов уменьшено почти вдвое и почти на 35 % увеличены показатели индуцируемого и спонтанного нестандартного теста нейтрофилов, в то время как функциональная активность моноцитов у инфицированных женщин не изменялась. Исследование состояния иммунитета у обследованных женщин обнаружило также активацию хелперного звена иммунитета, повышение части естественных киллеров и их активности.

Обнаруженные изменения являются подпочвой для значительных нарушений в фетоплацентарном комплексе. Так, у женщин с инфицированием в 69,8 % случаях отмечается снижение темпов роста БПР и СДЖ плода, особенно в III триместре беременности. У 1/3 беременных оказалось уменьшение толщины плаценты, начиная с 30 недели беременности.

У 14% беременных отмечается тенденция к снижению индекса резистентности и появлению участков с персистирующим кровотоком в сосудах бассейна средне-мозговой артерии и в артериях пуповины, которая свидетельствует о нарушении компенсаторных реакций плода. У 16% беременных индекс резистентности в артериях пуповины оставался достоверно повышенным. Процент наличия двусторонней диастолической вырезки в маточной артерии, которая является высоко специфическим признаком для осложнений при беременности, достиг почти 40 %.

Коррекция выявляемых изменений может быть с успехом проведена препаратом Актовегин (производство фирмы «Nuscomed»). Этот препарат является гемодиализатом, который получили с помощью высокоочищенной фильтрации из крови телят. Препарат содержит органические низкомолекулярные аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, продукты природного и жирового обмена: олигосахариды и гликолипиды, электролиты и микроэлементы. Препарат выпускается в

виде драже, содержащего 200 мг сухого вещества и в виде раствора, 1 мл которого содержит 40 мг сухого веса гемодиализата. Наш выбор остановился именно на этом препарате, поскольку основой фармакологического действия Актовегина является его влияние на внутриклеточный метаболизм, что позволяет улучшить транспорт глюкозы и поглощение ее в тканях.

Доказано, что Актовегин имеет выраженное действие при гипоксическом поражении тканей, а путь реализации этого действия заключается в системном действии на организм и усилении кислородного энергообмена в клетках всех органов и систем. Механизм действия препарата подробно изучен фирмой производителем. При этом доказано, что значительное улучшение микроциркуляции происходит в основном благодаря улучшению аэробного энергообмена сосудистых клеток и высвобождению простаглицлина и оксида азота. Это позволяет достичь вазодилатации и снижения показателей периферического сосудистого сопротивления.

Исследование особенностей нейро-иммуно-гормональных взаимоотношений у таких женщин во II и III триместрах беременности показали, что у беременных с угрозой прерывания на фоне инфицирования снижается содержание цАМФ и прогестерона при повышении содержания простаглицлинов E2 и F2 α . Соотношение эстрадиол/прогестерон изменялось в сторону эстрогенов, повышался синтез кортизола и пролактина, а абсолютное содержание эстрадиола снижалось. Содержание плацентарного лактогена также снижается, что ослабляет его протекторное влияние, направленное на сохранение беременности. На основании результатов наших исследований можно сделать вывод, что гормональные параметры во время физиологической беременности направлены на ее сохранение, а при угрозе прерывания изменения, в случае наличия инфицирования, способствуют преобладанию факторов, которые активизируют сократительную активность миометрия. То есть, существующие гормональные взаимодействия при угрозе прерывания беременности преждевременно готовят миометрий к ответу на стимуляторы родовой деятельности.

В процесс борьбы с инфекцией втягиваются много защитных систем материнского организма, которые приводят к экспрессии факторов роста, повышения или снижения процессов апоптоза и пролиферации. Проведенные исследования показали, что специфические иммунные механизмы защиты от инфекционных агентов во время беременности еще более сложные, поскольку втягивают в защитный процесс не только систему

иммунитета, но и нейроэндокринную и гемокоагуляционную системы. А у женщин с невынашиванием беременности в патологический процесс включаются все звенья нейроэндокринной системы с нарушением их функционального состояния и взаимоотношений.

В предупреждении проникновения и распространения инфекции к плаценте и плоду важную роль играет организм матери. Как было нами доказано, угроза прерывания беременности вызывает развитие вторичного иммунодефицитного состояния. При вторичном иммунодефиците снижается не только общая сопротивляемость, но и гуморальный и клеточный иммунитет. Именно тогда условно-патогенная флора может стать источником внутриутробного инфицирования и заболевания плода.

Независимо от характера возбудителя изменения в плаценте принципиально однотипные. При плацентите прежде всего имеет место поражение стенок сосудов (утолщение, сужение просвета, облитерация) и активация коагуляционного звена гемостаза (тромбоз). Характерным признаком воспаления ткани плаценты является лимфоидная, плазматическая и лейкоцитарная инфильтрация, которая в основном распространяется на якорные ворсины.

Таким образом:

- инфицирование плода и новорожденного может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической, персистентной инфекции во время беременности;
- большая часть заболеваний беременных, которые приводят к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклинической форме;
- активация персистентной инфекции происходит на фоне нарушений гомеостаза, которые развиваются при угрозе прерывания беременности.

Патогенетические механизмы возникновения, развития и влияния внутриутробной инфекции, разнообразны и зависят от многих факторов:

- срока беременности, при котором происходит инфицирование (чем раньше, тем прогноз хуже);
- вида возбудителя, его вирулентности, массивности обсеменения;
- первичности или вторичности инфекционного процесса у беременной;
- путей проникновения инфекции к плоду (восходящий, нисходящий, гематогенный);
- степени распространенности и интенсивности воспалительного процесса;
- состояния организма матери, толерантности иммунной системы в борьбе с инфекцией.

Принимая во внимание, что источником инфекции для плода всегда является его мать,

особенное значение приобретают такие факторы риска внутриутробных инфекций, как:

- острые инфекции во время беременности;
- хронические очаги инфекции в организме матери (в том числе наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальные инфекции);
- первичное инфицирование во время беременности и активация персистентной хронической инфекции;
- повышение проницаемости плацентарного барьера во II и III триместрах беременности при наличии инфекционных очагов у матери;
- сексуальная активность в сочетании с истмико-цервикальной недостаточностью;
- инвазивные вмешательства во время беременности при наличии инфекции в материнском организме;
- нарушение целостности плодовых оболочек;
- эпидемические особенности инфекционного агента (много вирусов чрезвычайно распространены в популяции; проникнув однажды, они навечно остаются в тканях);
- наличие вторичного иммунодефицита.

Особенности инфекционного процесса во время беременности следующие.

1. Преобладание микробных ассоциаций. Чаще всего это соединенные бактериально-вирусные инфекции и очень редко – моноинфекционный процесс.
2. Бессимптомное или малосимптомное протекание инфекции у матери.
3. Сочетание влагалищной и уретральной инфекции, которые объединяют и трактуют как урогенитальную.
4. Частое развитие инфекции на фоне бактериального вагиноза.
5. Непредсказуемость результата для плода, новорожденного и для матери: рождение практически здорового ребенка, наличие у новорожденного тяжелых пороков развития, преждевременное прерывание беременности, признаки незрелости плода, различные внутриутробные заболевания и повреждения.

Неблагоприятные условия развития плода (уменьшение кровоснабжения, гипоксия, инфицирование) снижают активность иммунологической защиты. После непродолжительного периода усиленной адаптации и компенсации наступают дезадаптация, истощение и формирование врожденной неполноценности систем регуляции.

Таким образом, наши исследования позволили в определенной степени ответить на волнующие врачей и ученых вопросы, однако данная проблема требует дальнейшего изучения.

ЛІТЕРАТУРА

1. Подольский В.В. Репродуктивное здоровье женщины – важнейшая проблема современности //Здоровье женщины. – № 1 (13). – 2003. – С.100-102
2. Подольский В.В., Дронова В.Л. Хронічні запальні захворювання статевих органів – основна загроза репродуктивному здоров'ю / Доктор – 2001, № 5 с 18-20
3. Подольський В.В., Дронова В.Л. Стан репродуктивного здоров'я у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів //Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України – Київ “Фенікс”, 2001. – С.521-523
4. Подольський В.В., Дронова В.Л., Геревич Г.Й., Теслюк Р.С., Федунів Ю.С. Особливості перебігу вагітності у жінок з інфекційно-запальними процесами жіночих статевих органів та їх лікування антигомотоксичними препаратами // Репродуктивное здоровье женщины. – № 1 (25). – 2006. С. 96-99
5. Громько Л.Г. Актовегин. Опыт применения в акушерской практике /Из-во "ОЛБИС". – Санкт-Петербург, 2000. – 68 с.

**ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ
СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО
ВІКУ ЯК ПРИЧИНА УСКЛАДНЕНЬ В ГІНЕКОЛОГІЇ
ТА АКУШЕРСТВІ**

*В.В. Подольський, Л.Є. Туманова, В.Л. Дронова,
І.І. Воробйова, В.В. Подольський, О.П. Свята*

Резюме. Серед захворювань, які порушують репродуктивну функцію, провідне місце займають хронічні запальні захворювання статевих органів. В Україні ця патологія в структурі гінекологічної захворюваності складає від 60 до 80%.

Хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів призводять до тяжких змін у репродуктивній системі жінки – безпліддю (38,9%), порушенням менструальної функції (42,3%), полікістозності яєчників (45,7%), фіброміомі матки (3,9%), гіперпластичним процесам ендометрію (6,2%), злукової хвороби у ділянці органів малого тазу.

Проведені нами дослідження показали, що хронічні запальні процеси статевих органів у жінок призводять до невиношування вагітності, при цьому частіше передчасне переривання вагітності відбувається у I триместрі. Дисбаланс мікробіоценозу уrogenітальних органів є основною причиною ускладненого перебігу вагітності і внутрішньоутробного інфікування плоду. Показана висока ефективність використання препарату Актовегін (фірма «NIKOMED») для корекції виявлених порушень.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, невиношування вагітності, Актовегін.

**CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES
OF GENITALS AT WOMEN OF FERTIL AGE,
AS THE REASON OF COMPLICATIONS IN
GYNECOLOGY AND OBSTETRICS**

*V.V. Podolski, L.E. Tumanova, V. L Dronova, I.I. Vorobjeva,
V.V. Podolskij, O.P. Sviataja*

Summary. Among diseases which break genesial function, the leading place is occupied with chronic inflammatory diseases of genitals. In Ukraine this pathology in structure of a gynecologic case rate makes from 60 to 80 %.

Chronic inflammatory diseases of female genitals conduct to serious changes in genesial systems of the woman – to sterility (38,9 %), disturbances of menstrual function (42,3 %), polykistosis of ovaries (45,7 %), to a uterus fibromyoma (3,9 %), hyperplastic processes of endometrium (6,2 %), to formation of solderings in the field of organs of a small basin.

The researches conducted by us have shown that chronic inflammatory processes of genitals at women lead to abortion of pregnancy, thus more often the premature abortion occurs in I a trimester. The disbalance of a microbiocenosis of urogenital organs is a principal cause of the complicated current of pregnancy and a pre-natal becoming infected of a fetus. High efficiency of use of a preparation Aktovegin (firm «NIKOMED») for correction of taped changes is shown.

Keywords: chronic inflammatory diseases of female genitals, abortion pregnancy, Aktovegin.