

Роль хламидийной инфекции в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (клиническая лекция)

Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, г. Москва
Гинекология №05 2013

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) связаны с ростом заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем. Хламидийная инфекция может вызвать ВЗОМТ, ведущие к таким осложнениям, как трубное бесплодие и внематочная беременность. С целью контроля инфекций, передаваемых половым путем, в том числе и хламидийной инфекции, рекомендуется проведение скрининга у женщин в возрасте до 25 лет.

Большое значение в последние годы имеет тенденция роста распространенности воспалительных заболеваний половых органов. В анализе, проведенном в 2012 г., показано, что частота заболеваемости воспалительными заболеваниями половых органов возросла в 1,6 раза, а у подростков – в 7,1 раза по сравнению с 1991 г. Было отмечено, что с 1991 г. в России наблюдался катастрофический рост гинекологических заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний половых органов. В течение 2000-х годов уровень заболеваемости имеет тенденцию к некоторому снижению, однако остается достаточно высоким [2]. Рост воспалительных заболеваний связан с тенденцией роста распространенности инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Урогенитальные инфекции имеют значение не только как точка отсчета возникновения многих заболеваний, встречающихся в акушерстве и гинекологии, но и как причина, вызывающая разные осложнения у матери во время беременности, в родах и послеродовой период, а также внутриутробное инфицирование плода. Проблема внутриутробной инфекции приобрела особое значение как причина невынашивания беременности и преждевременных родов, развития плацентарной недостаточности с последующей задержкой внутриутробного развития плода и др. В настоящее время не подлежит сомнению тот факт, что именно с вирусно-бактериальными ИППП связаны перечисленные патологические состояния.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой целый спектр заболеваний верхних женских половых органов, включая разные комбинации эндометрита, сальпингита, tuboовариального абсцесса и тазового перитонита [8]. ВЗОМТ, как правило, инициируется восходящей инфекцией, которая поднимается из влагалища и шейки матки в верхние отделы половых органов, вызывая воспаление этих структур.

Факторы риска

Механизм (или механизмы), посредством которого микроорганизмы поднимаются из нижних половых путей, до конца неясен. Исследования свидетельствуют, что в этот процесс могут быть вовлечены многочисленные факторы [5, 14].

Несмотря на то что цервикальная слизь обеспечивает функциональный барьер против распространения вверх инфекции, эффективность этого барьера может быть уменьшена в связи с воспалительными изменениями во влагалище и шейке матки, гормональными изменениями, которые происходят во время овуляции и менструации [8].

Целый ряд факторов может способствовать восходящей инфекции половых органов:

- открытие шейки матки во время менструации, а также ретроградный заброс менструальной крови;
- занятия сексом – в связи с ритмическими сокращениями матки, происходящими во время оргазма;
- возможность проникновения бактерий со сперматозоидами в матку и маточные трубы [20];
- бесконтрольный прием антибактериальных препаратов, нарушающий баланс эндогенной микрофлоры во влагалище, в результате чего обычно непатогенные микроорганизмы начинают чрезмерно размножаться и могут быть причиной воспалительных заболеваний половых органов.

Бактериальная нагрузка и количество микробных ассоциаций, а также состояние иммунной системы организма хозяина влияют на характер и степень воспаления и 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 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно происходит приблизительно 448 млн новых случаев ИППП у людей в возрасте 15–49 лет [1, 3].

Проблемы

Отмечен ряд факторов, влияющих на трудность определения фактического уровня заболеваемости и распространенности 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 высокоразвитых странах достигают 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 приводят к развитию осложнения ИППП – ВЗОМТ.

Этиология

В 30–40% случаев ВЗОМТ имеет полимикробную этиологию. В патогенезе участвует целый ряд микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, гемофильная палочка, анаэробы, такие, как *Peptococcus* и *Bacteroides*. Однако проб-

лема ВЗОМТ в первую очередь связана с осложненной урогенитальной инфекцией, чаще всего вызванной *Chlamydia trachomatis* и *N. gonorrhoeae*. Несмотря на то что ВЗОМТ, вызванные *N. 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 служат обоснованием внедрения программ скрининга на ИППП.

На сегодняшний день УХ – самая распространенная бактериальная ИППП во всем мире [13, 21]. В США и Европе диагностируется каждый год более 3 млн новых случаев УХ [15, 26]. По данным российской статистики за период с 2000 по 2011 г. зарегистрировано более 90 случаев на 100 тыс. населения.

Риск развития ВЗОМТ существует у 20% женщин с хламидийной инфекцией (ХИ) нижних отделов половых путей (рис. 1).

Осложнения

Большинство случаев ХИ остаются бессимптомными и поздно диагностируются. Невыявленная ХИ у женщин может быть причиной ВЗОМТ, что в свою очередь приводит к образованию спаечного процесса в малом тазу, трубному бесплодию, хронической тазовой боли и внематочной беременности.

Основными осложнениями ВЗОМТ, обусловленных урогенитальной ХИ, являются:

- 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.

Проблемы фертильности

Нарушение фертильности – серьезная проблема 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 количества эпизодов ИППП.

Выявлено, что 50% женщин с трубным фактором бесплодия не имели в анамнезе ВЗОМТ, но при обследовании были обнаружены антитела к *S. trachomatis* и рубцовая деформация маточных труб.

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 дальнейшем развиваются репродуктивные осложнения и ВЗОМТ [10].

Роль *Chlamydia spp.*

Известно, что *Chlamydia spp.* инфицирует эпителиальные клетки, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов [13]. Исследователи предположили, что именно эта воспалительная реакция может быть ответственна за прогрессирование заболевания, особенно у людей с хроническими инфекциями. Врожденный иммунитет служит 1-й линией обороны против воздействия патогенов и зависит от распознающих рецепторов. Toll-подобные рецепторы отвечают за индукцию цитокинов и хемокинов и активацию иммунной системы, что приводит к микробной ликвидации. Было высказано предположение, что мутации генов, ответственных за активность Toll-подобных рецепторов, вероятно, влекут за собой прогрессирование заболевания [12].

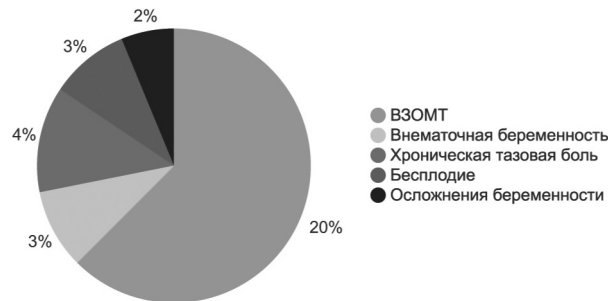


Рис. 1. Влияние ХИ на репродуктивное здоровье женщины

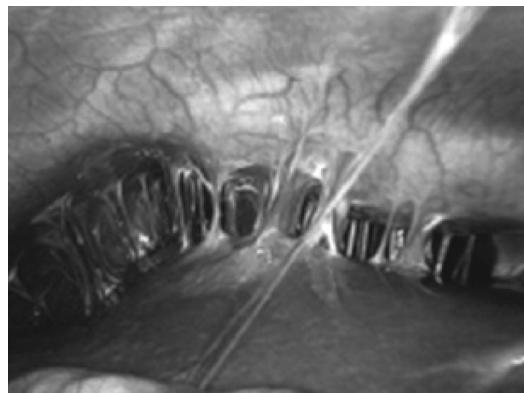


Рис. 2. Осложнение ХИ (синдром Фитц-Хью–Кертиса)

Дальнейшее изучение роли врожденных иммунных рецепторов в течении и исходе ХИ необходимо, чтобы более точно понять ее патогенез. Такие исследования могут привести к улучшению прогноза и контроля заболевания, возможно, путем идентификации биомаркеров, которые позволят выявить пациентов с повышенным риском осложнений (рис. 2).

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 трех рандомизированных контролируемых исследованиях изучали эффективность одного теста-скрининга *Chlamydia* на частоту клинически диагностированных ВЗОМТ с последующим контролем через год у молодых женщин [14]. Во всех трех наблюдениях было отмечено снижение частоты ВЗОМТ в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой.

Во многих развитых странах созданы программы скрининга на хламидиоз с целью снижения заболеваемости и сохранения репродуктивного здоровья. Так, центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендуют ежегодное обследование всех сексуально активных женщин в возрасте до 25 лет [25]. В Англии такие рекомендации относятся к женщинам в возрасте до 24 лет [18]. Предложен ежегодный скрининг-тест для мужчин и женщин в возрасте до 20 лет.

Антибактериальная терапия

Раннее начало правильной антимикробной терапии позволяет существенно снизить частоту ВЗОМТ и их последствий.

Схемы антибиотикотерапии должны быть эффективными. Основное место в лечении ХИ принадлежит антибакте-

риальным препаратам, действующим внутриклеточно. Лечение назначают с учетом давности заболевания, клинической картины, локализации поражения, наличия или отсутствия осложнений. Одним из препаратов выбора терапии ХИ является джозамицин. Ряд исследований показал высокую эффективность и безопасность препарата в лечении ХИ, в том числе у беременных (90–100%) [6, 7].

Антибактериальный препарат джозамицин включен в европейские и российские рекомендации по лечению ХИ у беременных. Бактериостатическая активность джозамицина, как и других антибиотиков-макролидов, обусловлена ингибированием синтеза белка бактериями. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

Высоко активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов (*C. trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*), грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae/pneumococcus*), грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*), а также против некоторых анаэробных бактерий (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*).

После приема внутрь джозамицин быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация джозамицина в сыворотке достигается через 1–4 ч после приема. Около 15% препарата связывается с белками плазмы. Особенно высокие концентрации вещества обнаруживаются в легких, миндалинах, слюне, поте и слезной жидкости.

Джозамицин в основном метаболизируется в печени до менее активных метаболитов и экскретируется главным образом с желчью. Экскреция препарата с мочой – менее 20%.

Схема применения джозамицина при неосложненной ХИ: 500 мг 3 раза в течение 7 сут.

Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что у 35–50% новорожденных, матери которых инфицированы *C. trachomatis*, развивается хламидийный конъюнктивит (в 5 раз чаще гонококкового), у 11–20% – пневмония. Передача возбудителя ребенку возможна как при наличии, так и при отсутствии явных клинических проявлений инфекции у матери (вероятность ее передачи – 50–70%). Плод инфицируется как при непосредственном контакте с родовыми путями матери, так и внутриутробно: при заглатывании или аспирации околоплодных вод.

Серьезную опасность представляет инфицирование плода во время родов (до 40%).

Лечение во время беременности проводят во II и III триместре, так как джозамицин (Вильпрафен®) разрешен к применению у беременных на любом сроке.

Схема применения джозамицина во время беременности: 500 мг 3 раза в сутки 7 дней.

При осложненной ХИ применяются те же лекарственные средства, что и при неосложненной. Длительность лечения обычно составляет не менее 14–21 сут.

Схема применения джозамицина при осложненной ХИ: 500 мг 3 раза в сутки в течение 14–21 дня.

При хламидийном перитоните необходимо стационарное лечение с использованием внутримышечных и внутривенных форм антибиотиков, дезинтоксикационной терапии, в ряде случаев возможно хирургическое вмешательство.

ВЫВОДЫ

Хламидийная инфекция (ХИ) может вызвать воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), ведущие к таким осложнениям, как трубное бесплодие и внематочная беременность.

Ежегодный скрининг всех сексуально активных женщин в возрасте до 24–25 лет широко рекомендуется во многих развитых странах, созданы программы скрининга на *C. trachomatis*. 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 инфекций, передающихся половым путем.

ХИ ведет к потерям беременности, невынашиванию, развитию фетоплацентарной недостаточности, внутриутробному инфицированию плода, послеродовым воспалительным заболеваниям, неонатальным инфекциям. Это обуславливает необходимость обследования на *C. trachomatis* всех беременных с последующим лечением при выявлении ХИ. ВЗОМТ хламидийного происхождения – предотвратимая причина бесплодия и неблагоприятных исходов беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Документ ВОЗ. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006–2015 гг. – М., 2007.
2. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. – М.: Менеджер здравоохранения, 2012.
3. World Health Organization. Sexually transmitted infections. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>
4. Кубанова А.А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации. Вестн. дерматол. и венерол. 2010; 5.
5. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Урогенитальный хламидиоз. Рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. – М., 2006.
6. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Ивашков Е.А. К проблеме урогенитальных инфекций у беременных: опыт лечения вильпрафеном // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. 2002; 6: 67–70.
7. Берлев И.В., Тестова Г.В. Лечение урогенитального хламидиоза у беременных // Инфекции в хирургии. 2003; 1: 4.
8. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB et al. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. Sex Transm Dis 2005; 32: 400–5.
9. Wiesenfeld HE, Hillier SL, Meyn LA et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. Obstet Gynecol 2012; 120: 37–43.
10. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Programmes to reduce pelvic inflammatory disease – the Swedish experience. Lancet 1998; 351 (Suppl. 3): 25–8.
11. Den Hartog JE, Ouburg S, Land JA et al. Do host genetic traits in the bacterial sensing system play a role in the development of Chlamydia trachomatis-associated tubal pathology in subfertile women? BMC Infect Dis 2006; 6: 122.
12. Brandie D. Taylor, Toni Darville, Robert E. Ferrell et al. Variants in Toll-like Receptor 1 and 4 Genes Are Associated With Chlamydia trachomatis Among Women With Pelvic Inflammatory Disease. J Infect Dis 2012; 205 (4): 603–9.
13. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw Hill, 2008; p. 575–93.
14. Sereina A Herzog, Christian L Althaus, Janneke CM Heijne et al. Timing of progression from Chlamydia trachomatis infection to pelvic inflammatory disease: a mathematical modelling study. BMC Infect Dis 2012; 12: 187.
15. Gottlieb SL, Martin DH, Xu F. Summary: The Natural History and Immunobiology of Chlamydia trachomatis Genital Infection and Implications for Chlamydia Control. J Infect Dis 2010; 201: S190–S204.
16. Markos AR. The concordance of Chlamydia trachomatis genital infection between sexual partners, in the

era of nucleic acid testing. *Sex Health* 2005; 2: 23–4.

17. Paavonen J, Westrom L, Eschenbach D. In: Sexually transmitted diseases. New York: McGraw-Hill Medical, 2008. Pelvic Inflammatory Disease; p. 1017–50.

18. Lanjouw E, Ossewaarde JM, Stary A, Voag F. Европейские рекомендации по диагностике и лечению инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis*.

19. Гомберг М.А. Репродуктивное здоровье и инфекции, вызванные

C. Trachomatis // Гинекология. 2011; 1: 13–6.

20. Patton DL, Wolner-Hanssen P, Zeng W et al. The role of spermatozoa in the pathogenesis of *Chlamydia trachomatis* salpingitis in a primate model. *Sex Transm Dis* 1993; 20 (4): 214–9.

21. Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH. Developments in the screening for *Chlamydia trachomatis*: a review. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30 (4): 637–58.

22. Debattista J, Timms P, Allan J. Immunopathogenesis of *Chlamydia trachomatis* infections in women. *Fertil Steril* 2003; 79: 1273–7.

23. Srivastva P, Jha R, Bas S. In in fertile women, cells from *Chlamydia trachomatis* infected site release higher levels of interferon-gamma, interleikin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation than fertile women. *Biol Endocrinol* 2008; 6: 20.

24. Sziller I, Babula O, Ujházy A et al.

Chlamydia trachomatis infection, Fallopian tube damage and a mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. *Hum Reprod* 2007; 22 (7): 1861–5.

25. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR* 2010; 59 (RR-12) Портал Consilium Medicum: http://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-05-2013/rol_khlamidiynoy_infektsii_v_razvitiy_vospalitelnykh_zabolevaniy_organov_malogo_taza_klinicheskaya_l/.