

Вол.В. Подольський, к. мед. н., завідувач відділення проблем здоров'я жінки фертильного віку, В.В. Подольський, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Корекція мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу

Сфера охорони здоров'я є пріоритетною для держави, оскільки здоров'я її громадян – найвища суспільна та індивідуальна цінність – і значною мірою впливає на процеси та результати економічного, соціального та культурного розвитку країни. А отже, збереження здоров'я нації є питанням національної безпеки, а його стан важливим критерієм добробуту держави [2, 5, 7].
Стан репродуктивного здоров'я жінок – одна з найважливіших характеристик розвитку суспільства, адже від нього залежить здоров'я наступних поколінь [5]. Серед захворювань, які спричиняють порушення репродуктивної функції у жінок, провідне місце займають хронічні запальні захворювання статевих органів (ХЗСО) [5]. В Україні частка цієї патології у структурі гінекологічної захворюваності становить від 60 до 80%.



Вол.В. Подольський



В.В. Подольський

Частота ХЗСО залишається високою, і спостерігається тенденція до її зростання [2, 5, 7]. Так, за даними офіційної статистики, за останні два роки частота цієї групи захворювань збільшилась у 1,5 раза. Особливу занепокоєність викликає поширеність ХЗСО навіть серед дівчат-підлітків 15-17 років, частота цих захворювань у них становить 10%.

На стан репродуктивного здоров'я жінок зі ХЗСО часто впливають фактори ризику, які не тільки спричиняють загострення інфекційного процесу, а й безпосередньо залучені у патогенез захворювання, а саме: несприятлива екологічна ситуація (до 12%), чинники, пов'язані із професійною діяльністю (8%), шкідливі звички (40%) та ін.

Одним із факторів ризику, який є причиною змін репродуктивної функції у жінок, є стан їх соматичного здоров'я [7]. Сьогодні найбільш поширеними є функціональні захворювання серцево-судинної системи, у патогенезі яких важливу роль відіграють стресорні чинники та порушення вегетативного гомеостазу [2, 7].

Вегетативна регуляція – один з основних механізмів адаптації організму до стресогенних умов [2, 7]. Саме тому вивчення клінічних проявів змін вегетативного гомеостазу надає можливість об'єктивно оцінити вплив стресорної реакції на організм і відповідно на стан репродуктивної системи жінки [2, 7].

ХЗСО можуть призводити до безпліддя (38,9%), порушення менструальної функції (42,3%), полікістозу яєчників (45,7%), фіброміоми матки (3,9%), гіперпластичних процесів ендометрія (6,2%), утворення спайок у ділянці органів малого таза.

У патогенез ХЗСО залучені як умовно-патогенні, так і патогенні мікроорганізми. Однак зауважимо, що в останні роки дедалі частіше виявляють інфекції, що передаються статевим шляхом. Певну роль у зростанні поширеності ХЗСО відіграють зміни сексуальної поведінки та статевої культури молоді. Іншим важливим чинником зростання частоти ХЗСО є підвищення ролі жінки у соціально-економічному житті, яке пов'язане зі зростанням стресорного навантаження, що вкрай негативно впливає на стан її психічного, соматичного та репродуктивного здоров'я [7].

ХЗСО потребують пильної уваги лікарів та науковців, оскільки на тлі цієї групи захворювань можуть розвиватися інші зміни репродуктивного здоров'я, такі як безпліддя, гіперпластичні процеси репродуктивних органів, розлади менструальної функції, невиношування

вагітності. Ці зміни репродуктивного здоров'я у жінок із ХЗСО можуть підвищувати ризик смерті матері та плода [2, 5, 7].

Важливою причиною зростання поширеності цієї групи захворювань є не своєчасне або неадекватне лікування, що призводить до хронізації запального процесу [1, 3]. Поряд із цим клінічний перебіг ХЗСО характеризується наявністю значної кількості стертих або малосимптомних форм, що зумовлює не своєчасне звернення жінок за медичною допомогою, а отже, сприяє хронізації запального процесу. Важливим чинником неефективності лікування є нерациональне застосування антибіотиків без врахування чутливості до них мікроорганізмів та особливостей мікробної флори в асоціаціях [1, 3].

Згідно з сучасною клінічною класифікацією (за В.П. Сметник) хронічні запальні захворювання розподіляють залежно від рівня ураження статевих органів жінки. Так, до нижнього рівня ураження належать такі форми захворювання, як вульвіт, вагініт та цервіцит. До верхнього рівня ураження – хронічна запальна хвороба матки, хронічний сальпінгіт, хронічний сальпінгоофорит, хронічний периметрит, параметрит та хронічний тазовий перитоніт. Третій варіант – це поєднання ураження нижнього та верхнього рівнів.

Аналіз даних літератури [2, 3, 5, 7] та власні спостереження показали, що частота цієї групи захворювань становить: хронічного вульвіту – до 5%, хронічного вагініту – до 65%, хронічного цервіциту – до 45%, хронічної запальної хвороби матки – до 20%, хронічного сальпінгіту – до 70%, хронічного сальпінгоофориту – до 60%, хронічного периметриту – до 5%, параметриту – до 15%, хронічного тазового перитоніту – до 7%.

Нами проведено комплексне обстеження 240 жінок фертильного віку із ХЗСО. Залежно від рівня ураження статевих органів, визначеного згідно з вказаною класифікацією, всі жінки були розподілені на 3 групи: I група – 78 жінок з ураженням запальним процесом нижнього відділу статевих органів, із залученням зовнішніх статевих органів (вульви, піхви та шийки матки); II група – 82 жінки з ураженням верхнього відділу статевих органів, при цьому запальним процесом були охоплені внутрішні статеві органи (матка, маткові труби, яєчники, зв'язковий препарат цих утворень, прилегла клітковина та очеревина); III групу склали 80 жінок із ураженням нижнього та верхнього рівнів статевих органів.

В обстежених жінок виявлено поєднані та ізольовані форми захворювання: поєднана форма хронічного вульвіту – у 11,7% жінок, ізольована форма – у 2,9%, хронічного вагініту – у 17,1 та 5% відповідно, хронічного цервіциту – у 13,3 та 4,2%, хронічної запальної хвороби матки – у 14,2 та 1,7%, хронічного сальпінгоофориту – у 13,7 та 5,8% та хронічного тазового перитоніту – у 1,7 та 8,7%. Звертає на себе увагу висока частота ізольованого тазового перитоніту, що можна пояснити попередніми курсами лікування статевих органів верхнього та нижнього рівнів та неефективністю антибіотикотерапії. Найбільш частими були такі поєднання ХЗСО: хронічний вульвіт – хронічний вагініт – хронічний цервіцит (18%), хронічний цервіцит – хронічний сальпінгоофорит (30%), хронічна запальна хвороба матки – хронічний сальпінгоофорит (22%).

Оскільки основним патогенетичним фактором розвитку ХЗСО є мікробний чинник, у всіх жінок проведено дослідження біотопів організму, яке ґрунтувалося на вивченні мікробіоценозу статевих органів, зокрема визначенні видового та кількісного складу мікрофлори.

Дані про стан мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок із ХЗСО представлено на рисунку.

Кількісні показники мікроорганізмів, виділених з урогенітальних органів у жінок фертильного віку із ХЗСО наведено у таблиці.

Слід зазначити, що ізольовані ураження статевих органів у жінок із хронічними запальними захворюваннями майже не зустрічалися. Найбільш частими були такі поєднання: хронічний вульвіт – хронічний вагініт – хронічний цервіцит (18%), хронічний цервіцит – хронічний

сальпінгоофорит (30%), хронічна запальна хвороба матки – хронічний сальпінгоофорит (22% жінок).

Наше дослідження показало, що поширенню інфекційного процесу в обстежених жінок сприяють безладні сексуальні зв'язки, часта зміна статевих партнерів, сперма яких є джерелом інфекції. Визначено, що основними мікробними агентами у цих випадках були: хламідії, уреаплазма, вірус генітального герпесу та вірус папіломи людини.

За результатами дослідження встановлено, що в обстежених жінок із ХЗСО у спектрі збудників переважають асоціації мікробів, вірусів, грибів. Інфікування одним збудником майже не зустрічається (1% жінок). При цьому у всіх асоціаціях мікроорганізмів виявлено: гриби роду *Candida*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*.

Показники мікроекології піхви у жінок I групи характеризувалися таким спектром мікрофлори: *Staphylococcus aureus* (20%), *Staphylococcus haemolyticus* (12%), *Escherichia coli* (30%), гриби роду *Candida* (16%), *Chlamidiales* (25%). Показники мікроекології у жінок II групи – *Staphylococcus aureus* (25%), *Staphylococcus haemolyticus* (20%), *Escherichia coli* (38%), гриби роду *Candida* (36%), *Chlamidiales* (26%). Показники мікроекології піхви у жінок III групи – *Staphylococcus aureus* (22%), *Staphylococcus haemolyticus* (26%), *Escherichia coli* (18%), гриби роду *Candida* (38%), *Chlamidiales* (22%). Слід зазначити, що всі мікроорганізми в обстежуваних жінок виявляли в асоціаціях [4, 6].

Ґрунтуючись на результатах дослідження, для корекції виявлених змін мікробіоценозу у жінок із ХЗСО ми з високою ефективністю застосовували цефалоспорины II покоління – цефуоксим (Аксеф®). Наш вибір був обґрунтований

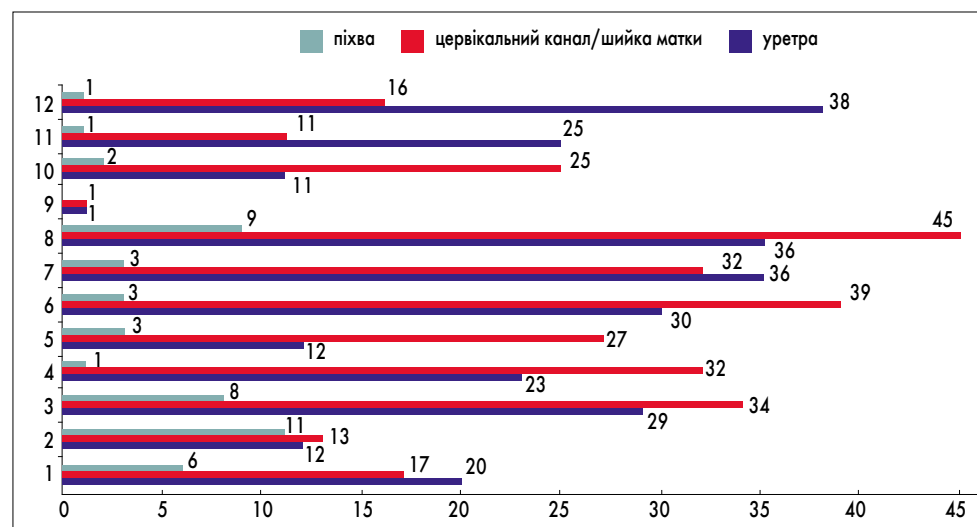


Рис. Стан мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок із ХЗСО

1 - *Staphylococcus aureus*; 2 - *Staphylococcus haemolyticus*; 3 - *Staphylococcus epidermidis*; 4 - *Diplococcus*; 5 - *Streptococcus*; 6 - *Escherichia coli*; 7 - фузіформні бактерії; 8 - *Corynebacterium*; 9 - *Trichomonas*; 10 - *Chlamidiales*; 11 - *Gardnerella*; 12 - дріжджові гриби.

Таблиця. Кількісні показники мікроорганізмів, виділених з урогенітальних органів у жінок фертильного віку зі ХЗЗСО													
Нозологія ХЗЗСО	Кількісні показники мікроорганізмів (абс. %)												
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Gardnerella</i>	<i>Chlamidiales</i>	<i>Mycoplasma</i>	<i>Ureaplasma</i>	Гриби роду <i>Candida</i>	<i>Lactobacillus</i>	Вірус регітального герпесу	<i>Cytomegalovirus</i>
Хронічний вульвіт	5 (31,2)	4 (25)	3 (18,8)	3 (18,8)	4 (25)	6 (37,5)	2 (12,5)	2 (12,5)	2 (12,5)	5 (31,2)	–	5 (31,2)	4 (25)
Хронічний вагініт	16 (19,0)	14 (16,4)	12 (14,3)	31 (36,9)	62 (73,8)	41 (48,8)	36 (42,8)	17 (20,2)	14 (16,4)	38 (45,2)	–	16 (19,0)	18 (21,4)
Хронічний цервіцит	7 (10,9)	55 (85,9)	23 (35,9)	18 (28,1)	32 (50,0)	40 (62,5)	32 (50)	14 (21,9)	13 (20,3)	40 (62,5)	6 (9,4)	15 (23,4)	16 (25)
Хронічна запальна хвороба матки	6 (13,0)	25 (54,3)	20 (43,5)	15 (32,6)	8 (17,4)	6 (13)	19 (41,3)	5 (10,8)	2 (4,8)	12 (26)	–	12 (26,1)	10 (21,7)
Хронічний сальпінгофорит	19 (12,8)	26 (17,5)	72 (48,6)	63 (42,6)	30 (20,2)	20 (13,5)	50 (33,3)	16 (10,8)	13 (8,7)	29 (19,5)	14 (9,5)	28 (18,9)	32 (21,6)
Хронічний сальпінгофорит із сактосальпінгсом	–	6 (15,8)	5 (13,2)	10 (26,3)	24 (63,2)	6 (15,8)	32 (84,2)	8 (21,2)	21 (55,3)	12 (31,6)	–	4 (10,5)	7 (18,4)
Хронічний тазовий перитоніт	–	2 (33,3)	3 (50)	–	4 (66,7)	1 (16,6)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,6)	1 (16,6)	–	3 (50)	–
Практично здорові жінки	9 (50)	–	–	–	1 (5,6)	–	–	–	–	1 (5,6)	18 (100)	–	–

широким спектром антимікробної дії цефуроксиму на:

- грамнегативні аероби: *Haemophilus influenzae* (у тому числі штами, стійкі до ампіциліну), *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (у тому числі штами, що продукують пеніциліназу, та штами, що її не продукують), *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Proteus rettgeri*;
- грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* (у тому числі штами, що продукують пеніциліназу, із виключенням штамів, стійких до метициліну), *Streptococcus pyogenes* (та інші β-гемолітичні стрептококи), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* групи В (*Streptococcus agalactiae*);
- анаероби: грампозитивні та грамнегативні коки (у тому числі *Peptococcus* spp. та *Peptostreptococcus* spp.), грампозитивні бактерії (у тому числі *Clostridium* spp.) та грамнегативні бактерії (у тому числі *Bacteroides* spp. та *Fusobacterium* spp.), *Propionibacterium* spp.

Важливими, на наш погляд, є також фармакологічні властивості цефуроксиму у формі таблеток: цефуроксиму аксетил є формою проліків, що чинить мінімальний вплив на мікрофлору кишечника і не потребує призначення пробіотика. Сучасна технологія «проліків» полягає в тому, що цефуроксиму аксетил надходить в організм у вигляді проліків, тобто неактивної форми, і не впливає на нормальну мікрофлору кишечника, потім препарат абсорбується у тонкій кишці, на слизовій оболонці якої гідролізується і у вигляді цефуроксиму (активної форми) потрапляє у кровообіг. Препарат не метаболізується у печінці, на 90–95% виводиться нирками у незміненому вигляді. Цефуроксим створює високі терапевтичні концентрації у сировотці крові, органах і тканинах протягом 12 год. Кратність прийому препарату – двічі на добу. Його біодоступність становить 68% та збільшується при прийомі їжі. Цефуроксим можна застосовувати як альтернативний антибіотик у пацієнтів з алергічною реакцією на β-лактами.

У нашому дослідженні жінкам із ХЗЗСО цефуроксим призначали по 1 таблетці (500 мг) 2 р/добу після їжі протягом 10 днів.

Медикаментозна терапія у тих жінок, у яких у біотопах урогенітальних органів виявляли інфекції, що передаються статевим шляхом, зокрема хламідії, включала препарат азитроміцину (Азакс®). Препарат призначали по 1 таблетці (500 мг) 2 р/добу протягом 10 днів. Азитроміцин є макролідним антибіотиком із широким спектром антимікробної дії. Біодоступність препарату при пероральному прийомі становить 37%, а максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2–3 год після прийому. Застосування азитроміцину забезпечує терапевтичну концентрацію у тканинах, зокрема, у вогнищі запалення концентрація залежить від ступеня запального процесу та значно перевищує концентрацію у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами. Окрім цього, доведено, що азитроміцин має імуномодельовальний та протизапальний ефекти. Саме завдяки вказаним властивостям застосування азитроміцину є надзвичайно важливим для лікування тканин статевих органів, уражених хламідійною інфекцією. Цей препарат також характеризується хорошою взаємодією з іншими препаратами, зокрема протизапальними та протигрибковими, що дозволяє ефективно його використовувати у комплексній терапії ХЗЗСО у жінок фертильного віку.

Застосування у комплексній терапії ХЗЗСО препарату цефуроксиму (Аксеф®) у тих жінок, у яких у спектрі мікробних збудників захворювання виявили кокобацилярну флору, та азитроміцину (Азакс®) у жінок, у яких в асоціаціях мікроорганізмів виявили інфекції, що передаються статевим шляхом (зокрема хламідії), показало високу ефективність, що підтверджують результати контрольних досліджень стану мікробіоценозу урогенітальних органів пацієнток.

Ефективність лікування із використанням цефуроксиму в I групі становила 94,9%, у II групі – 92,7%, у III групі – 85%. Ефективність лікування із використанням азитроміцину в I групі – 85%, у II групі – 87,8%, у III групі – 84,6%.

Лікування запальних змін статевих органів у жінок із ХЗЗСО проводилось

відповідно до локальних протоколів, затверджених ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Таким чином, можна зробити висновки про доцільність включення у схеми комплексної терапії ХЗЗСО у жінок фертильного віку препарату цефуроксиму (за наявності у спектрі мікробних збудників захворювання кокобацилярної мікрофлори) та препарату азитроміцину (поєднаної хламідійної інфекції).

Висновки

- ХЗЗСО, що призводять до змін репродуктивного здоров'я у жінок на тлі порушень вегетативного гомеостазу, потребують пильної уваги лікарів.
- Для лікування жінок зі ХЗЗСО та змінами мікробіоценозу урогенітальних органів із високою ефективністю можна використовувати цефалоспорин II покоління (Аксеф®).
- За наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом, особливо інфікування хламідіями, у схему комплексної терапії рекомендовано включити азитроміцин (Азакс®). Ефективність застосування цього препарату є доведеною при ураженні статевих органів хламідійною інфекцією.

Література

- Гостев В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции // Журнал инфектологии. – 2010. – № 3. – Т. 2. – С. 4–17.
- Подольський Вл.В. Стан репродуктивного здоров'я у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу // Здоров'я жінки. – 2013. – № 9(85). – С. 139–142.
- Чернявський В.И. Бактериальные биопленки и инфекции (лекция) // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 1. – С. 87–90.
- Подольський Вл.В., Лісяна Т.О., Пономарьова І.Г. Стан мікроекології статевих шляхів у жінок із змінами репродуктивного здоров'я при порушенні вегетативного гомеостазу // Здоров'я жінки. – 2014. – № 2(88). – С. 133–138.
- Запорожан В.М., Подольський Вл.В. Репродуктивне здоров'я жінок при хронічних запальних захворюваннях статевих органів / Монографія. – К., 2014. – 197 с.
- Подольський Вл.В., Лісяна Т.О., Пономарьова І.Г. Стан мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу // Здоров'я жінки. – 2015. – № 2(98). – С. 142–150.
- Запорожан В.М., Подольський Вл.В. Репродуктивне здоров'я жінок з соматоформними захворюваннями та порушенням вегетативного гомеостазу // Монографія. – К., 2016. – 510 с.



Комплексне лікування запальних захворювань статевих органів - вірний крок до вагітності*

* мається на увазі, що відсутність запальних захворювань у жінки перед вагітністю сприяє заплідненню та нормальному перебігу вагітності.
Коротка інформація для застосування препарату Азакс. Склад: 1 таблетка містить азитроміцину 500 мг, табл. п/о 500 мг, № 3. Фарм. група. Макроліди. Протимікробні засоби для системного застосування. Має широкий спектр антимікробної дії. Показання: інфекційні захворювання, викликані збудниками, чутливими до препарату: генітальні інфекції (неускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*), інфекції ЛОР-органів, інфекції нижніх дихальних шляхів, інфекції шкіри і нігтях тканин. Побічні реакції: нудота, діарея, неприємні відчуття в животі, нечасто метеоризм, рідко закріп та ін. Р.с. МОЗ України UA-911/01/01.
Коротка інформація для застосування препарату Аксеф. Склад: 1 таблетка містить цефуроксиму аксетил ека. цефуроксиму 500 мг. Фарм. група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Цефалоспорины II покоління. Показання. Лікування інфекцій сечовивідних шляхів, гонорея, цервіцит. Побічні реакції: нейтропенія, еозинофілія, лейкопенія, реакції гіперчутливості, шкірні висипання, свербіж, дискомфорт, нудота та ін. Р.П. № UA-3767/01/02 від 24.07.2015. Р.с. МОЗ України № UA/3767/02/01.
Повна інформація про препарати в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Представництво компанії Нобель в Україні: 04074, Київ, вул. Автозаводська, 2, тел.: (044) 5862064, факс: (044) 5862065, www.nobel.com.ua