

**О.В. Ромащенко, д.м.н., професор, ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ**

# Запальні захворювання геніталій у юних жінок як причина порушення репродуктивної функції у фертильному віці

**Л**ібералізація статевих стосунків серед підлітків при низькому рівні сексуальної культури стала головною причиною «мовчазної епідемії» захворювань, які поширюються статевим шляхом, у популяції молоді, що зумовлює песимістичний прогноз репродуктивних перспектив останньої. Водночас ризики формування порушень репродуктивного здоров'я сім'ї, починаючи з юного віку, сьогодні потребують ретельного аналізу і вдосконалення підходів щодо їх усунення.


**О.В. Ромащенко**

Визначення «юні жінки» стало традиційним — так називають дівчат, які передчасно (до 18 років) розпочинають статеве життя. Саме вони становлять групу ризику виникнення запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ). Захворюваність на ЗЗОМТ зростає у разі частішої зміни статевих партнерів, ігнорування методів контрацепції та захисту від інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), а також у випадку проживання в регіоні з підвищеною поширеністю трансмісивних захворювань.

Вік жінки (чим менший вік, тим більший ризик), шлюбний статус, кількість статевих партнерів значною мірою визначають імовірність розвитку захворювань, що поширюються статевим шляхом. Часта зміна статевих партнерів збільшує ризик виникнення гострого сальпінгіту у 5 разів.

Під час детального вивчення соціальних передумов розвитку ЗЗОМТ встановлено, що у весняно-літній період зростає частота їх виникнення серед юних жінок. Це пояснюється тим, що саме в цей період підвищуються активність спілкування молодих людей, частота випадкових статевих контактів з численними статевими партнерами. Відповідно, у сексуально активних підлітків ЗЗОМТ виявляють у 3-4 рази частіше, ніж серед пацієнток віком 25-29 років.

**!** Саме юні жінки з раннім досвідом статевих стосунків становлять групу високого ризику формування трубного та перитонеального безпліддя, позаматкової вагітності, невиношування вагітності внаслідок перенесених ЗЗОМТ.

«Запальні захворювання органів малого таза» — термін, який використовують в усіх випадках, коли йдеться про потрапляння інфекції у верхні відділи геніталій (ендометрит, сальпінгіт, оофорит, міометрит, параметрит, перитоніт). Останнім часом традиційно застосовують термін «сальпінгіт», враховуючи, що при розвитку ЗЗОМТ завжди ушкоджуються маткові труби і, як правило, з обох боків.

Уперше Palmer, Mintz і De Vruh описали гістологічні аспекти запалення маткових труб з характерним патоморфозом за умови початку статевого життя і тим самим розвіяли міф про можливість виникнення запальних захворювань геніталій на спровокованому преморбідному тлі, при переохолодженні тощо.

Мікробним агентам чи, скоріше, їх різноманітним асоціаціям належить провідна роль у розвитку ЗЗОМТ. Як свідчать результати спостережень, серед етіологічних факторів запальних захворювань геніталій, у тому числі у юних жінок, переважають хламідії, молікути, кишкова паличка,

стрептококи, ентерококи, L-форми бактерій, які зумовлюють виникнення значних анатомо-функціональних змін з боку маткових труб, парієтальної очеревини.

Спектр виявлених чинників залежить від того, через який проміжок часу від початку захворювання проводять дослідження. Так, *N. gonorrhoeae* виявляють у перші 24-48 год з моменту інфікування, і лише у 20% випадків — у монокультури, у 80% пацієнтів спостерігається поєднання *N. gonorrhoeae* з *C. trachomatis*, аеробами та анаеробами.

Під час обстеження 188 юних жінок віком до 18 років із гострим запаленням органів малого таза при вивченні виділень із цервікального каналу та рідини з дугласового простору у 7,9% випадків було визначено гонорейну природу захворювання. *N. gonorrhoeae* та *C. trachomatis* — основні чинники, які спричиняють виникнення запального процесу з боку органів малого таза і супроводжуються значними анатомо-функціональними змінами з боку репродуктивних органів, — виявляються у 25-40% випадків і не завжди своєчасно діагностуються.

*C. trachomatis* — внутрішньоклітинний патогенний мікроорганізм, що поширюється статевим шляхом. Частота хламідійного сальпінгіту в різних регіонах світу неодноразово: у Швеції серед сексуально активних підлітків вона становить 26%, у Франції — 32%, у США — 34,3%. Дійсну частоту хламідійної інфекції (спостерігається у 20-40% сексуально активних юних жінок) у США встановлено при мікробіологічному дослідженні біоптатів маткових труб, отриманих під час лапароскопії.

У юних жінок із запаленням тазових органів при мікробіологічному вивченні зішкрібків із цервікального каналу шийки матки хламідії виявляли у 39% випадків за відсутності ознак запального захворювання. Безпосередньо під час лапароскопії хламідії виявляли в біоптатах із тканин маткових труб у 20% юних жінок із гострим сальпінгітом.

Доведено, що лише у 50% випадків спостерігається збіг виявлених мікроорганізмів у цервікальному каналі та безпосередньо у вогнищі ушкодження (маткових труб).

Роль мікоплазмової інфекції в розвитку запалення тазових органів у юних жінок потребує подальшого вивчення. Так, при дослідженні біоптатів маткових труб, отриманих під час хірургічного втручання у жінок віком 15-20 років із запаленням тазових органів, наявність мікоплазм було констатовано в 4-11%, а уреоплазми — у 2-8% випадків. Експериментальні дослідження, проведені на мавпах, показали, що мікоплазмам властивий високий тропізм до параметрію, значно більший,

ніж до тканин маткових труб. Цим можна пояснити порівняно низьку частоту виявлення зазначеного чинника безпосередньо у вогнищі ушкодження — у маткових трубах.

В етіологічній структурі ЗЗОМТ залишається високою частота аеробної інфекції, у тому числі викликаної негемолітичним стрептококом, *Escherichia coli*, стрептококом групи В, а також анаеробної інфекції.

**!** Інфекція в гінекології набуває особливих характеристик, які певною мірою визначаються анатомічними та фізіологічними особливостями статевих шляхів. Як відомо, верхні відділи геніталій (матка, маткові труби) вкриті ніжним і вразливим епітелієм, що межує із септичною порожниною піхви, епітелій якої стійкий до інфекцій. Шийка матки — певний «кордон» між двома епітеліями (плоским та циліндричним).

Останнім часом з'явилося багато наукових робіт, що свідчать про чутливість локальної системи захисту піхви і слизової оболонки цервікального каналу відносно екзогенних мікроорганізмів («інтервентів»), які потрапляють до статевих шляхів. Епітеліальні клітини слизової піхви містять високомолекулярні структури, так звані толл-подібні рецептори (TLR), здатні розпізнавати специфічні мікроорганізми. Так, рецептор TLR2 в поєднанні з TLR1 або TLR6 розпізнає ліпопротеїни та пептидоглікани грампозитивних бактерій, а також молекулярні структури клітинної стінки дріжджів; рецептор TLR3 розпізнає дволанцюгову РНК вірусів; TLR4 — ліпополісахариди грамнегативних бактерій; TLR11 — уропатогени.

Зв'язування конкретного компонента оболонки мікроорганізмів і відповідного рецептора TLR ініціює активацію факторів транскрипції, які індують транскрипцію генів, що кодують продукцію прозапальних цитокінів і хемокинів.

Також важливим компонентом вродженого імунного локального захисту є інгібітори секреторних протеаз лейкоцитів (ІСПЛ). ІСПЛ, який продукується епітеліальними клітинами слизової оболонки піхви та матки у жінок репродуктивного віку, властива бактерицидна дія щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій. У численних дослідженнях зазначається, що ІСПЛ чинять протекторну дію, спрямовану на попередження проникнення вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) до чутливих клітин-мішеней.

Епітеліальні клітини урогенітального тракту здатні також продукувати пептиди разом з притаманною їм властивістю деактивувати широкий спектр бактерій, грибів та вірусів. Для антимікробних

пептидів, або дефензинів, характерний катіонний заряд, що зв'язується з аніонно зарядженими молекулами на поверхні мікроорганізмів, руйнуючи їх мембрану та спричиняючи їх лізис. Навіть нечутливі до антибіотиків мікроорганізми є вразливими до дії дефензинів. Було ідентифіковано 8 дефензинів і зазначено, що вони стають активними після досягнення статевої зрілості.

Отже, в шийці матки, цервікальному каналі виробляється слиз, багатий на протеази та бактерицидні ензими; він виконує роль захисного фільтра, насамперед стосовно мікробів, які потрапляють у верхні відділи геніталій безпосередньо із сперматозоїдами. Ці бар'єри прохідні для деяких збудників, таких як хламідії та гонококи, що потрапляють у верхні відділи геніталій трансканалікулярно, а також через ендометрій, особливо активно у разі проведення інструментальних втручань у порожнині матки.

**!** «Психопатологія інфекцій» залежить від багатьох факторів: мікробіологічних характеристик чинників запального захворювання, особливостей їх локального й генералізованого впливу, а також від співвідношень («індивідуального сценарію» розвитку запальної реакції), що складаються в кожному випадку безпосередньо між макроорганізмом та інфекційним агентом.

Як відомо, хламідіям і гарднерелам властива стимулююча дія на лімфоцитарні реакції, що спричиняє поступовий розвиток фібринозу, а також склеротичної деструкції в тканинах маткових труб. Гонококи, особливо в поєднанні з трихомонадами, стимулюють виникнення грубих піогенних процесів, насамперед стосовно вразливих тканин органів репродуктивної системи.

Для деяких бактерій (мікоплазм, гарднерел, банальних мікробів) співвідношення між організмом та інфекцією залежать від колонізації і кількості бактерій цього виду. Мікробіологічний антагонізм пояснює захисну роль флори піхви (паличок Дедерлейна). Синергізм мікроорганізмів дозволяє деяким інфекційним агентам потенціювати вірулентність інших мікроорганізмів, яка з часом зростає (такими умовними стимуляторами можуть бути гарднерели та анаероби).

Нижче описано основні механізми інфікування придатків матки за умови потрапляння патогенних та умовно-патогенних чинників у верхні відділи геніталій, у тому числі у юних жінок. Найбільш поширеним механізмом потрапляння мікробних чинників у верхні відділи геніталій є трансканалікулярний (через канал шийки матки по поверхні ендометрія на маткові труби та яєчники).



Схематично модель потрапляння інфекційного агента (агентів) у верхні відділи геніталій було представлено J. Wasserheit:

- захворювання починається з інфікування цервікального каналу (переважно *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* або асоціацією цих мікроорганізмів);
- спостерігається зростання диспорції вмісту лактобацил та мікроорганізмів у вагіні, цервікальному каналі в бік кількісної переваги останніх;
- спостерігається тотальне витіснення природної флори вагіни, цервікального каналу та перевага паразитарної життєдіяльності мікроорганізмів з повним спектром ознак бактеріального вагінозу;

• фінал істинного цервікального патогену поширення інфекції характеризується зростанням кількості мікроорганізмів до такої якійної межі, коли істинний збудник здатний без перешкод потрапляти у верхні відділи геніталій: ендометрій, маткові труби, яєчники. Поетапно ушкоджуються всі відділи генітального тракту, а з часом і парієтальна очеревина.

Серед юних жінок переважає механізм трансканалікулярного ушкодження статевих органів. На думку L. Westrom і співавт., це пояснюється тим, що у сексуально активних дівчат-підлітків мають місце певний дефіцит місцевих факторів імунологічного захисту від інфекції та більш широка зона циліндричного епітелію шийки матки, що сприяє колонізації *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*.

При вивченні фрагментів маткових труб, отриманих під час лапароскопії у жінок віком 16-18 років із запаленням органів малого таза, бактеріальні культури були позитивними у 25% випадків, у тому числі виявлено *Chlamydia trachomatis* (12%), *Bacteroides* (5%), *Gardnerella vaginalis* (2%), *N. gonorrhoeae* (3%), *Ureaplasma urealyticum* (1%).

Попередньо проведені спостереження показали, що первинне ушкодження геніталій *C. trachomatis* у юному віці переважно перебігає латентно і супроводжується переходом збудника в персистуючу форму, може в такому стані перебувати роками, реактивуватися з часом за тих чи інших умов, супроводжуючись розвитком генералізованого запального захворювання зі спектром репродуктивних ускладнень.

**Більшість бактерій і вірусів потрапляють у верхні відділи геніталій за допомогою сперматозоїдів, які виконують роль транспортного засобу.**

Поширення бактерій та вірусів у верхні відділи геніталій можливе також за рахунок здатності сперматозоїдів розріджувати слизову пробку шийки матки, а також унаслідок імуносупресивного впливу сім'яної рідини, яка містить численну кількість мікроорганізмів. Зазвичай у сім'яній рідині спостерігається висока концентрація простагландину E<sub>2</sub>, що є інгібітором інтерлейкіну-2. Крім того, сім'яна рідина певною мірою пригнічує продукцію γ-інтерферону, основного індуктора активації макрофагів, а також стимулює синтез протизапального цитокіну IL-10 з притаманною йому пригнічувальною дією щодо клітинно-опосередкованого імунітету та, відповідно, супроводжується збільшенням ризику ушкодження геніталій чинниками, які передаються статевим шляхом.

Інший механізм потрапляння мікроорганізмів у верхні відділи геніталій зумовлений трихомонадами. Оскільки

трихомонади належать до класу джугитків, вони здатні потрапляти як у маткові труби, так і в черевну порожнину. Вони майже не виділяються самостійно, а зустрічаються в різноманітних мікробних асоціаціях.

Крім зазначених шляхів потрапляння інфекції у верхні відділи геніталій, імовірно є артеріальне поширення інфекції через систему регіональних чи магістральних судин, а також при безпосередньому контакті органів черевної порожнини, ушкоджених запаленням, із придатками матки. У таких випадках запалення з боку органів малого таза формується вторинно.

У кожному випадку існує ймовірність поширення запального процесу унаслідок поєднання декількох механізмів, що і визначає специфіку клінічного розвитку захворювання.

Організм реагує серією захисних специфічних чи неспецифічних реакцій, а бактерії відповідають постійною адаптацією до них. Феномен «деградації» парієтальної очеревини та маткових труб, які при хронічному запаленні перетворюються в сактосальпінкси, і є відповідною реакцією макроорганізму на втручання агресивного агента, у цьому випадку – бактерій, коли організм залишається сам на сам із чинником, який зумовлює розвиток запального процесу (феномен *vis-a-vis*).

Так, на тлі ураження хламідіями запалення органів малого таза здебільшого розвивається безсимптомно. У фундаментальних роботах доведено: якщо до культури *C. trachomatis* додати γ-інтерферон, бактерія, до складу якої входить триптофан, не може пройти стан від елементарного до ретикулярного тільця, закінчуючи свою репродукцію. Розвиток бактерій при цьому припиняється, однак вони персистують у клітинах у неактивному стані, підтримуючи антигенну реакцію, особливо участь фібрину у прогресуючому запальному процесі. Це і є приклад реакції, яка зумовлює формування більш серйозного патологічного стану, ніж інфікування самою бактерією. *C. trachomatis* знову відтворює свою життєдіяльність під впливом триптофану.

При ушкодженні геніталій піогенними бактеріями виникає запальний процес з маніфестними клінічними ознаками (гіпертермічна реакція, піогенне ушкодження тканин), що ефективно нівелюється за умови своєчасного призначення адекватної антибактеріальної терапії.

Досить часто несвоєчасна та неадекватна терапія щодо усунення клітинних реакцій, особливо при хронічному рецидивуючому перебігу запальних захворювань геніталій, неефективна. Така терапія сприяє персистенції антигена у стані латентного перебігу запального захворювання, а в деяких випадках, після зникнення антигена, – аутосенсibiliзації.

Крім того, унаслідок агресивного впливу інфекційних чинників, навіть за умови мінімальної їх дії, спостерігається вазодилатація судин органів малого таза та очеревини.

Тазова очеревина – тонка сполучна тканина, утворена ретикулярними волокнами (деякі з них еластичні та колагенові), – є своєрідним індикатором ступеня запального процесу.

Прошарок капілярів тазової очеревини досить товстий і сприймається як «вікна» з поглибленнями всередині базальної мембрани. Гіперемія тазової очеревини є природною в період сексуальної зрілості, однак вона відсутня в пубертатному віці та після настання менопаузи. Рівновага між

ексудацією та реабсорбцією інтерстиціальної рідини контролюється стероїдами. У разі порушення такої рівноваги спостерігається накопичення інтраперитонеальної рідини. Це відбувається при затримці реабсорбції і за умови розвитку запального процесу, коли в інтраперитонеальній рідині накопичується фібрин. При цьому цитологічне дослідження перитонеальної рідини має діагностичну цінність і дозволяє з більшим ступенем достовірності визначити характер запальних змін: оцінюється щільність фібрину, якісні клітинні елементи (лімфоцити, плазмоцити, макрофаги, клітини мезотелію).

Виділяючи морфологічні характеристики ушкоджених запаленням маткових труб, слід зазначити, що при хронічному сальпінгіті спостерігається макроскопічне потовщення їх стінок; склеювання фімбрії та формування перитубарних сполук.

Було прийнято класифікацію хронічних сальпінгітів, у якій враховувалися морфологічні особливості ушкодження маткових труб і стадія запального процесу. Так, при хронічних персистуючих сальпінгітах з епізодами загострення запального процесу, навіть за умови його латентного перебігу, з'являються перитубарні сполуки, що з часом оточують фімбрії, перешкоджаючи прохідності труби, і призводять до її повної обтурації.

Перитонеальна рідина, що за таких умов з'являється та накопичується в дугласовому просторі (навіть у незначній кількості), містить полінуклеари, лімфоцити, плазмоцити, макрофаги і пластини клітин мезотелію. Це спостерігається навіть у разі латентного перебігу хронічного запального захворювання геніталій.

Хронічний стабілізований сальпінгіт характеризується деактивацією запального процесу під дією антибактеріальної терапії і супроводжується не тотальними, а локальними запальними змінами. При хронічному склеро-атрофічному сальпінгіті спостерігається тотальний склероз стіни труби за відсутності інфільтрату. При цьому стінка труби потовщена, містить прогалини склерозованих колагенових волокон, серед яких місцями згруповані лімфоцити та залишки розгалужених м'язових волокон. Фімбрії маткових труб за таких умов втягнуті всередину та склерозовані, інколи атрофічні, обгорнуті склеротичними міцними спайками. Перитонеальна рідина світла, з елементами запалення, містить лімфоцити та плазмоцити, незначну кількість гістіоцитів, пластини клітин мезотелію.

**Хронічні ЗЗОМТ у юних жінок в умовах сьогодення заслуговують на особливу увагу не лише через їх зростаючу частоту, а насамперед з огляду на спектр порушень репродуктивної функції.**

Унаслідок перенесеного одного або декількох епізодів загострення сальпінгіту частота виникнення позаматкової вагітності в декілька разів вища серед юних жінок порівняно з пацієнтками репродуктивного віку. Частота розвитку безпліддя як результату перенесеного епізоду гострого сальпінгіту становить 6-60% і залежить від виду інфекції, що викликала запальний процес, віку пацієнтки (ступінь ризику репродуктивних порушень серед юних жінок вищий у декілька разів).

Багаторічний клінічний досвід американських колег свідчить, що безпліддя як результат одноразового епізоду захворювання геніталій виникає в 11,4% випадків, двох епізодів – у 23,1%, численних

епізодів – у 54,3%. Смертність при гострому сальпінгіті становить 0,29 випадку на 100 тис. жінок віком від 15 до 40 років.

Успіхи у профілактиці та лікуванні ЗЗОМТ залежать від чутливості та досконалості методів діагностики, які необхідно використовувати не менше 3-4 разів під час роботи з пацієнткою – при виявленні чинника та з метою визначення ступеня ефективності проведеного лікування.

**Поєднане застосування методів лабораторної діагностики урогенітальних інфекцій з клінічним обстеженням, у тому числі з кольпоскопією, дозволить своєчасно, на ранніх етапах розвитку захворювання, призначити адаптоване, етіологічно обгрунтоване лікування.**

Необхідно враховувати асоційований характер ушкодження геніталій, коли хламідії (що зустрічаються найчастіше) виявляють у різноманітних мікробних угрупованнях, кожне з яких впливає на особливості перебігу та наслідки перенесеного запального процесу.

Лікування урогенітальних інфекцій, спричинених ППСШ, пов'язане із значними труднощами. Це зумовлено тим, що представленим чинникам властивий не лише високий тропізм до епітеліальних клітин вогнищ ушкодження, а й персистенція в мембранозахищених зонах епітелію. Остання сприяє безпечному перебуванню чинника в умовах дії терапії, особливо якщо вона короткотривала і призводить до невдач у лікуванні. Це зумовлює необхідність використання не лише етіотропних, а й патогенетичних засобів, враховуючи перехід захворювання в латентну форму. За таких умов на особливу увагу заслуговує терапія, спрямована на реабілітацію репродуктивної функції, проведення якої інколи ігнорується.

Починаючи з другої половини минулого століття ВООЗ приділяє значну увагу проблемі лібералізації сексуальної поведінки дівчат-підлітків і визначенню шляхів збереження репродуктивного здоров'я майбутніх поколінь (доповідь «Здоров'я молоді – виклик сльноті», Звіт технічної серії ВООЗ, № 731). Так, ВООЗ продовжує вдосконалювати відповідно до вимог сучасного суспільства Програму охорони здоров'я для юнацтва, головною стратегією якої визначено зміцнення знань молоді про здоров'я та проведення активних дій, спрямованих на його збереження.

Необхідно переглянути традиційні методичні підходи до вирішення проблеми збереження репродуктивного здоров'я майбутньої матері. З огляду на вищезазначені моменти слід наголосити, що своєчасно не діагностоване та не проліковане запалення органів малого таза, особливо без урахування всіх етіологічних та патогенетичних чинників, із часом призводить до незворотних змін і порушень репродуктивної функції жінки (безпліддя, позаматкової вагітності, інфікування плода під час пологів).

Таким чином, особливості ЗЗОМТ серед юних жінок сьогоденні зумовлені не лише поліетіологічним характером ушкодження, а й клінічним перебігом та наслідками захворювання.

Розробка нових методологічних підходів до діагностики та лікування ЗЗОМТ серед юних жінок з урахуванням сучасних особливостей етіології та патогенезу цих захворювань сприятиме створенню системи заходів щодо збереження репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку.