

УДК 618.15-002.2-059:612.0171

## ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА, МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ И ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

И.Г. Жуковская,

МУЗ «Городская клиническая больница № 4», г. Ижевск, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

*Жуковская Инна Геннадиевна – e-mail: zhoukovskaya@mail.ru*

Представлены результаты исследования состояния микробиоценоза влагалища и местного иммунитета 51 пациентки с хроническим вагинитом, получавших интравагинально эфтиллин «У»; 38 женщин с хроническим вагинитом, лечившихся по традиционной методике; 46 больных с хроническими вагинитами и хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, получавших эфтиллин «У», а затем компьютеризированный аппаратный комплекс «Андро-Гин», и 33 пациентки с хроническими вагинитами и хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, получавшие традиционную терапию. Использование эфтиллеина «У», а также его применение с последующим курсом «Андро-Гин» способствовало восстановлению иммунологических показателей цервикального секрета, что позволяет включать данные методики в комплексную терапию пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями половой сферы.

**Ключевые слова:** хронические воспалительные заболевания гениталий, микробиоценоз влагалища, местный иммунитет.

The results of investigation of microbiocenosis condition and local immunity in 51 patients with chronic vaginitis treated by intravaginal Eftillin U; in 38 women with chronic vaginitis treated by standard method; in 46 patients with chronic vaginitis and chronic inflammatory pelvic diseases treated by Eftillin U and then computerized apparatus complex Androgyn and 33 patients with chronic vaginitis and chronic inflammatory pelvic diseases treated by traditional therapy are presented. Eftillin U use and its combination with next course of Androgyn as well contributed to restoration of cervical secretion immunologic parameters that allows to include that methods into complex therapy of patients with chronic inflammatory genital diseases.

**Key words:** Chronic inflammatory genital diseases, vaginal microbiocenosis, local immunity.

### Введение

Проблема воспалительных заболеваний женских половых органов является одной из наиболее актуальных в клинической гинекологии. Данная патология приводит к нарушению детородной функции, что обуславливает социальный и экономический аспект этой проблемы [1]. Большое значение в развитии заболевания имеют локальные факторы иммунитета на уровне цервикального канала как основного барьера на пути восходящей инфекции [2]. Как известно, восходящий путь инфицирования преобладает в патогенезе хронических воспалительных заболеваний репродуктивной сферы у женщин [3]. При хроническом вагините, под которым подразумевают воспаление влагалища в сочетании с экзо- и эндоцервицитом, слизистая оболочка является резервуаром микроорганизмов для вышележащих отделов полового тракта [4]. Частота сочетания хронического вагинита, цервицита с эндометритом и сальпингоофоритом достигает 90% [5]. В связи с этим, важным является изучение микробиоценоза влагалища, а также состоятельности и эффективности функционирования локальных факторов противоинфекционной защиты и влияния на эти показатели используемых схем лечения при данной патологии [6, 7, 8, 9].

**Цель исследования:** изучить состояние микробиоценоза влагалища и местного иммунитета у пациенток с хрониче-

скими воспалительными заболеваниями гениталий на фоне комплексной терапии с помощью клинико-лабораторного исследования.

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено исследование состояния микробиоценоза влагалища и местного иммунитета у 168 женщин: из них 89 страдали хроническими вагинитами (ХВ) и 79 – хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ХВЗОМТ): хроническими сальпингоофоритами и эндометритами. В зависимости от использованных методов лечения было сформировано 4 группы: I группа – 51 пациентка с хроническим вагинитом (ХВ), получавшая интравагинально эфтиллин «У» [10] по 2,5 г интравагинально в течение 10 дней в комплексной терапии, III группа обследованных с хроническими вагинитами, хроническими сальпингоофоритами и эндометритами (ХВ+ХВЗОМТ) – 46 женщин, при лечении которых применялся эфтиллин «У», а затем «Андро-Гин» (компьютеризированный аппаратный комплекс [11], включающий сочетание лазеротерапии, магнитотерапии, нейростимуляции и цветоритмотерапии, 10 дней), II группа – 38 женщин с ХВ, лечившихся по традиционной методике; и группа IV – 33 человека с ХВ и ХВЗОМТ, включавшая пациенток, получавших традиционную терапию. Эфтиллин «У» – это

препарат, синтезированный и разрешенный к промышленному производству МЗ РФ в 1993 году, представляет собой мазевую форму, содержащую 40% эфтидерма (водно-глицериновый комплекс ортотитана гидрохлорида), а также мифенаминовую кислоту 1,0, диклофенак 0,25, димедрол 0,1, фурадонин 0,5, тинидазол 0,05, трентал 0,05, лидазу 12,8 ПЕ, вильпрафен 0,5, нистатин 1,0, и галавит 1,0, настойку пустырника 1,0 (в 100 г эфтиллина «У»). Существенным отличием данного препарата от известных лекарственных мазевых форм является малая концентрация (в 5–10 раз меньше) входящих в его состав активных ингредиентов, что позволяет сохранить выраженный терапевтический эффект при снижении (отсутствии) осложнений аллергического и токсического характера. Данный препарат обладает противовоспалительным, обезболивающим, антимикробным эффектом, нормализует микроциркуляцию, повышает фагоцитарную активность макрофагов в очаге воспаления, усиливает микробицидную функцию нейтрофилов. Пациентки всех групп получали антибактериальную терапию с учетом чувствительности микробных агентов. Традиционная терапия включала пероральные антибактериальные (с учетом чувствительности) – доксициклин 0,1 г 2 раза в день в течение 10 дней, метронидазол 0,5 г 2 раза в сутки 5 дней и интравагинальные препараты - суппозитории вагинальные 14 дней - 1 свеча массой 3 г содержит 0,2 г комплексного соединения йода с поливинилпирролидоном («бетадин»). Исследование проведено с информированного согласия пациенток.

Изучение состояния микробиоценоза влагалища проводилось в помощь комплексного бактериологического обследования вагинального содержимого и цервикального секрета. Критерием этиологической значимости возбудителей, выявляемых в цервикальном канале, служил диагностический титр  $\geq 10^4$  (Кира Е.Ф., 2001; Дмитриев Г.А., 2003). Диагностика хламидий, *M. genitalium*, ВПГ I и II типов, ЦМВИ, ВПЧ проводилась методом полимеразной цепной реакции. При определении состояния показателей местного иммунитета учитывались фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), определяемые методом микроскопии мазка, окрашенного по Романовскому-Гимзе, бактерицидная активность фагоцитов в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ в базовых и стимулированных условиях), индекс активации нейтрофилов (ИАН в базовых и стимулированных условиях), концентрация секреторного иммуноглобулина А (sIgA), исследованная с помощью метода радиальной диффузии (О. Mancini, А. Carbonara, (1965) в модификации Е.В. Чернохвостиковой, С.И. Гольдман (1975)). Оценка иммунологических показателей проводилась до лечения и через 1 месяц после проведенной терапии. Помимо специальных методов исследования всем пациенткам было поведено углубленное общеклиническое исследование, гинекологический осмотр, кольпоскопия, цитологический скрининг, морфологическое исследование соскобов из цервикального канала и биоптатов шейки матки, а также ультразвуковое исследование органов малого таза (на аппарате Lodgic-7, с помощью датчика, работающего на частоте 7,5МГц). Статистическую обработку клинического материала выполняли с помощью статистических программ Microsoft Excel 2002 («Microsoft Corp.», США) и Statistica 6.0 for Windows

(«Stat Soft Inc.», США).

### Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследованных в группах не различался и составил  $26,7 \pm 0,7$  года;  $27,4 \pm 0,9$ ;  $24,9 \pm 1,1$  года;  $25,3 \pm 0,7$  года соответственно. Средний возраст сексуального дебюта также был одинаков во всех группах пациенток и составил  $18,4 \pm 0,2$  лет;  $18,0 \pm 0,4$ ;  $18,7 \pm 0,3$ ;  $19,0 \pm 0,4$  года соответственно. Длительность заболевания, которая определялась на основании анамнестических данных и при анализе амбулаторных карт пациенток, составила  $6,0 \pm 0,9$  лет;  $5,4 \pm 0,7$ ;  $5,5 \pm 1$  год;  $5,3 \pm 0,4$  года. Все четыре группы были сопоставимы по уровню образования, социальному статусу.

В результате комплексного микробиологического исследования вагинального содержимого у пациенток с ХВЗГ были выявлены признаки нарушения микроэкологии влагалища, связанные с присутствием в титрах более  $10^4$  КОЕ/мл *Ureaplasma urealiticum*, *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*. Частота выявления инфекционных агентов на одну пациентку, страдавшую хроническими воспалительными заболеваниями как нижнего, так и верхнего отделов гениталий, достоверно не отличалась и составила 1,9 и 2,2 инфекций соответственно. Следует отметить, что выявляемость *Ureaplasma urealiticum  $\leq 10^4$  и *Enterococcus faecalis  $\geq 10^4$  была значимо ниже у пациенток с ХВ+ХВЗОМТ, что обусловлено проведением более «агрессивной» терапии при диагностике воспалительных процессов верхнего отдела полового тракта (таблица 1).**

**ТАБЛИЦА 1.**

*Состояние микробиоценоза влагалища у пациенток*

Идентифицированные микроорганизмы	ХВ n=89	ХВ+ХВЗОМТ n=79	p
<i>Ureaplasma urealiticum <math>\leq 10^4</math></i>	28,3	10,2	<0,05
<i>Candida <math>\geq 10^4</math></i>	26,7	33,9	>0,05
<i>Ureaplasma urealiticum <math>\geq 10^4</math></i>	25	30,5	>0,05
<i>Ureaplasma parvum</i>	15	20,3	>0,05
<i>Gardnerella vaginalis <math>\geq 10^4</math></i>	11,7	15,3	>0,05
<i>Mycoplasma hominis <math>\geq 10^4</math></i>	11,7	8,5	>0,05
<i>Mycoplasma hominis <math>\leq 10^4</math></i>	8,3	11,8	>0,05
<i>Enterococcus faecalis <math>\geq 10^4</math></i>	18,3	8,3	<0,05
<i>E. coli <math>\geq 10^4</math></i>	3,3	11,6	>0,05
<i>Peptostreptococcus spp <math>\geq 10^4</math></i>	3,3	11,9	>0,05
<i>Staphylococcus epidermidis <math>\geq 10^4</math></i>	6,7	11,9	>0,05
<i>Staphylococcus saprophyticus <math>\geq 10^4</math></i>	1,7	10,2	>0,05

### *с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий (%)*

Среди инфекций, передающихся половым путем, независимо от уровня поражения генитального тракта, преобладали папилломавирусная и хламидийная инфекции. Полученные данные диктуют необходимость обязательного обследования половых партнеров этих пациенток. Кроме того, учитывая большую длительность заболевания, в среднем пять лет, неоднократные курсы лечения, данный факт, возможно, указывает на отказ полового партнера от лечения или его полигамные отношения. Высокая частота плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой и низкой степени по данным морфологического исследования – у каждой третьей пациентки ( $29,9 \pm 4,9\%$  и  $29,1 \pm 5,1\%$  соответственно) – независимо от уровня поражения гениталий, обусловлена равнозначной распространенностью папилломавирусной инфекции у обследованных женщин, а также

большой продолжительностью ХВЗГ (таблица 2).

**ТАБЛИЦА 2.**

Инфекционный возбудитель	ХВ n=89	ХВ+ХВЗОМТ n=79	p
Human papilloma virus	23,3	20,3	>0,05
Chlamydia trachomatis	16,7	22	>0,05
Herpes virus	8,3	5	>0,05
Trichomonas vaginalis	5	1,7	>0,05
Neisseria gonorrhoeae	3,3	3,4	>0,05

**Инфекционные возбудители у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями половой сферы (%)**

Установлено, что среди женщин с ХВ достоверно чаще имели место отрицательные результаты бактериологических исследований и ПЦР, частота которых составила 21,6%, а среди пациенток с ХВ+ХВЗОМТ – только 3,4% ( $p < 0,001$ ). Полученные данные, по нашему мнению, обусловлены многократными курсами проведенной местной антибактериальной терапии, способствовавшей подавлению роста патогенной и условно-патогенной микробной флоры.

Сравнительный анализ иммунологических показателей цервикального секрета до лечения у пациенток с ХВЗГ как верхнего, так и нижнего отделов выявил изменения, которые имели однонаправленный характер: снижение ФИ, ФЧ, НСТ-стимулированный, ИАН-стимулированный; но при распространении хронического воспалительного процесса на верхний отдел репродуктивного тракта зарегистрировано значительное снижение НСТ – в базовых условиях, ИАН – в базовых условиях в результате уменьшения функционального резерва нейтрофилов ( $p < 0,001$ ). Уровень гуморального фактора антимикробной защиты, sIgA, был повышенным как при ХВ, так и при сочетании ХВ с ХВЗОМТ, однако более значимое увеличение концентрации sIgA, что обусловлено активацией данного показателя на наличие бактериальной микстинфекции, частота выявления которой была в 7 раз выше при сочетанном уровне поражения генитального тракта (таблицы 3, 4).

Показатели местного иммунитета	До лечения	Группа I после леч. эфтиллином, n=51	Группа II после традиц. лечения, n=38
ФИ, %	27,8±2,4	45,3±3,6***#	32,8±4,1
ФЧ	1,7±0,1	3,0±0,2***#	2,3±0,1***
НСТ-баз., %	13,4±1,7	23,5±2,6***#	17,0±1,5
НСТ-стим., %	26,0±3,3	39,6±1,8***#	35,0±1,2**
ИАН баз.	0,11±0,02	0,43±0,07***#	0,21±0,02***
ИАН стим.	0,18±0,03	0,52±0,08***#	0,36±0,02***
sIg A, мг/мл	1,4±0,2	0,70±0,1***##	1,2±0,1

**ТАБЛИЦА 3.**

**Динамика показателей местного иммунитета у пациенток с хроническими вагинитами**

**Примечание:** степень достоверности сравниваемых показателей до и после лечения в группах: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; степень достоверности разности сравниваемых показателей между группами I и II после лечения: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,01$ ; ### -  $p < 0,001$ .

Как видно из таблиц 3 и 4, после проведенного лечения у пациенток, в комплексном лечении которых использовалось сочетание эфтиллина «У» с аппаратной терапией или только эфтиллин «У», отмечалось восстановление иммунологических показателей цервикального секрета. Значительно выше показатели ФИ, НСТ-стимулированного были у женщин группы III ( $p < 0,05$ ; 0,001). В группах пациенток II и IV, полу-

чивших традиционную терапию, только наметилась тенденция к улучшению показателей местного иммунитета, но они не достигали нормативных значений.

Показатели местного иммунитета	До лечения	Группа III после леч. Эфт. и «Андро-Гин», n=46	Группа IV после традиц. леч., n=33
ФИ, %	24,6±2,7	51,4±3,3***##	32,4±5,0
ФЧ	1,5±0,1	2,7±0,2***#	2,0±0,1
НСТ-баз., %	3,7±0,5	20,8±2,5***	16,6±1,4***
НСТ-стим., %	19,5±2,1	64,3±5,7***##	31,7±3,2**
ИАН баз.	0,04±0,01	0,53±0,08***##	0,16±0,02***
ИАН стим.	0,17±0,02	0,58±0,06***##	0,33±0,04**
sIg A, мг/мл	2,0±0,2	0,42±0,1***##	1,1±0,1***

**ТАБЛИЦА 4.**

**Динамика показателей местного иммунитета у пациенток с хроническими вагинитами и хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза**

**Примечание:** степень достоверности сравниваемых показателей до и после лечения в группах: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; степень достоверности сравниваемых показателей между группами III и IV после лечения: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,01$ ; ### -  $p < 0,001$ .

**Выводы**

Таким образом, исследование микробиоценоза влагалища у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями половой сферы показало, что как при изолированном поражении нижнего этажа репродуктивного тракта, так и при сочетании хронического вагинита с сальпингофоритом и эндометритом ведущими этиологическими факторами развития рецидивирующего воспалительного процесса являлись представители условно-патогенной микрофлоры – уреоплазмы, грибы рода Кандида, микоплазмы и гарднереллы, а также инфекции, передающиеся половым путем – папилломавирусная и хламидийная. Учитывая высокую частоту выявления инфекционных возбудителей у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половой сферы, необходимым условием оптимизации лечения является обследование и лечение половых партнеров этих пациенток.

Состояние местного иммунитета независимо от уровня поражения репродуктивной сферы характеризовалось однонаправленными изменениями - снижением факторов неспецифической резистентности и повышением гуморального фактора антимикробной защиты – sIgA, которые усугублялись при распространении хронического воспаления на верхний отдел репродуктивного тракта. Использование эфтиллина «У», а также его применение с последующим курсом аппаратного лечения комплексом «Андро-Гин» у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями генитального тракта способствовало восстановлению иммунологических показателей цервикального секрета, что позволяет считать включение данных методик в курс лечения женщин с вышеуказанной патологией обоснованным и перспективным.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Савочкина А.Ю. Иммунологические показатели в диагностике хронического цервицита и при сочетании его с эндометритом. Челябинск. 2006. С. 18.
2. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Оптимизация лечения хронических цервицитов с помощью изопринозина. Акушерство и гинекология. 2006. Т. 8. № 1. С. 4-7.
3. Савченко Т.Н., Хашукова А.З., Камоева С.В. Кипферон в комплексной терапии хронического сальпингофорита, ассоциированного с хламидийной инфекцией. Гинекология. 2010. Т. 12. № 1. С. 29-33.
4. Долгушин И.И., Гизингер О.А., Телешева Л.Ф. Иммунобиологические и

микробиологические аспекты действия низкоинтенсивного лазера на факторы местного иммунитета репродуктивного тракта женщин с хламидийной инфекцией. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2006. № 4. С. 105-109.

**5.** Сидорова И.С., Шешукова Н.А. Принципы лечения воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Акушерство и гинекология. 2007. № 4. С. 65-68.

**6.** Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Пахилова Е.В. и др. Некоторые современные аспекты этиологии, клинической картины и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки. Гинекология. 2010. Т.12. № 5. С. 20-25.

**7.** Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы. Акушерство и

гинекология. 2006. С. 17-24.

**8.** Киппер С.Н. Разработка и изучение фармакологических свойств новых нестероидных противовоспалительных титансодержащих препаратов транскутанного действия. Екатеринбург. 2000. С. 245.

**9.** Стругацкий В.М., Силантьева Е.С. Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза: опыт применения аппаратно-программного комплекса «Андро-Гин». Акушерство и гинекология. 2002. № 6. С. 51-53.

**10.** Хашукоева А.З., Савченко Т.Н., Ибрагимова М.И. и др. Использование иммуномодулятора в лечении больных хроническим сальпингоофоритом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т. 7. № 32. С. 71-74.