

Д.М. Нурадилова¹, С.Б. Калимолдаева²

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра акушерства и гинекологии № 2, г. Алматы, Республика Казахстан

²ГККП на ПХВ «Региональный диагностический центр», г. Алматы Республика Казахстан

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Цель исследования – изучение распространенности инфекций, передаваемых половым путем, и оценка эффективности иммунокоррекции у женщин репродуктивного возраста, страдающих воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Материал и методы. 112 женщин в возрасте от 20 до 43 лет с воспалительными заболеваниями органов малого таза были обследованы с применением комплекса лабораторных методов (ИФА, ПЦР, культуральный метод, иммунофенотипирование).

Результаты. Установлено, что наиболее значимыми у женщин, страдающих воспалительными заболеваниями органов малого таза, являются изменения фагоцитарной реакции и снижении количества зрелых Т-лимфоцитов.

Заключение. Нарушения иммунологической реактивности способствуют длительному торпидному течению заболеваний органов малого таза и диктуют необходимость использования в схемах лечения наряду с этиотропными препаратами иммуномодуляторов.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, воспалительные заболевания органов малого таза, женщины репродуктивного возраста, иммунокоррекция.

Введение. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют огромную социальную проблему ввиду непосредственного влияния на репродуктивное здоровье и качество жизни женщин. Основным этиологическим фактором при этом остается инфекционный, представленный в основном возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [1]. Особую озабоченность вызывает наблюдающаяся в последнее время широкая распространенность мультирезистентных L-форм бактерий с измененными биологическими свойствами в результате бесконтрольного применения антибиотиков и гормональных препаратов [2].

На более высокую распространенность ВЗОМТ у женщин, чем у мужчин влияют анатомо-физиологические особенности половых и мочевыводящих путей. Так, эпителий влагалища более устойчив к воздействию инфекционных факторов, нежели цилиндрический эпителий матки и маточных труб. Важное значение в патогенезе ВЗОМТ имеют защитные факторы местного иммунитета (влияние микрофлоры влагалища и цервикального канала, наличие дисбиоза, лизацим, секреторный IgA, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей) [3].

Шеечная слизь, содержащая различные антибактериальные субстанции (протеазы, энзимы, антитела) осуществляет барьерную функцию в отношении возбудителей ИППП за исключением некоторых возбудителей (хламидий, гонококков, микоплазм). В некоторой степени защитную роль играет менструация, во время которой благодаря отторжению функционального слоя эндометрия предотвращается длительная персистенция возбудителей ИППП.

Факторы риска ВЗОМТ у женщин:

1. Анатомо-физиологические особенности женской уретры (более короткая и широкая, близкое расположение к анусу и влагалищу, повышенная эластичность уретры, гипоплазия седалищных костей, врожденные аномалии развития и т.п.) [6].
2. Гормональные нарушения, в частности, дефицит эстрогенов, ведущий к ощелачиванию слизистой влагалища (увеличению pH) с последующим снижением количества молочнокислых бактерий [6,7].
3. Социально-поведенческие факторы (раннее начало половой жизни, изменение норм морали, промискуитет, проституция, нетрадиционные формы секса, низкий уровень жизни, бесконтрольное применение антибиотиков и спермицидов, злоупотребление сладостями) [8, 9, 10].

Ключевую роль в генерализации инфекционного процесса с последующим распространением его на придатки матки и верхние отделы половых путей играют нарушение механизмов иммунной защиты макроорганизма [4].

ВЗОМТ начинаются с инфицирования влагалища, цервикального канала, уретры такими возбудителями как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonada vaginalis*, микоплазмы или их ассоциации. Нарушается баланс между лактобациллами и патогенной микрофлорой во влагалище с преобладанием последней. Нарушение биоценоза влагалища и цервикального канала создает условия для беспрепятственного проникновения инфекции в верхние отделы полового тракта (эндометрий, маточные трубы, яичники, уретра, мочевого пузыря, а в ряде случаев и в париетальную брюшину) [4].

Большинство возбудителей ИППП являются слабыми антигенами, что обуславливает латентное течение инфекции (т.н. «молчаливые сальпингиты»). Это, в свою очередь, ведет к запоздалой диагностике и нерациональной антибиотикотерапии.

Цель исследования – изучение распространенности инфекций, передаваемых половым путем и оценка эффективности иммунокоррекции у женщин репродуктивного возраста, страдающих воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Материал и методы. Было обследовано 112 женщин с ВЗОМТ в возрасте от 20 до 43 лет. Общеклиническое обследование включало данные анамнеза, результаты объективного осмотра. Для уточнения субъективной симптоматики проводилось анкетирование.

У всех обследованных взяты мазки из половых путей для микроскопического исследования.

Для диагностики уrogenитального хламидиоза использовали твердофазный ИФА («Вектор-Бест», Новосибирск), метод полимеразной цепной реакции («Амплиценс», Москва). Трихомониаз, гарднереллез диагностировали ИФА-методом («Вектор-Бест», Новосибирск) и ПЦР («Амплиценс», Москва). Для определения *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* использовали культуральный экспресс-метод с применением «Микоплазма-Дуо» («Bio-Rad», Франция - США), позволяющий идентифицировать *Ureaplasma urealyticum* по ее способности метаболизировать мочевины и *Mycoplasma hominis* – по способности метаболизировать аргинин. Забор материала проводили с помощью гистологического тампона (соскобы из уретры, эндоцервикального канала и влагалища). Тампон погружали в транспортную среду и тщательно ополаскивали.

Учитывая широкую распространенность антибиотикорезистентных штаммов *U. urealyticum* и *M. hominis* при положительных результатах теста проводили дополнительный анализ с «Микоплазма-СИР» («Bio-Rad», Франция-США), позволяющий определять чувствительность уrogenитальных микоплазм к 8 антибиотикам из групп фторхинолонов, макролидов, тетрациклинов. Проводили комплексное иммунологическое обследование всех женщин с ВЗОМТ (основная группа, n=112) и практически здоровых женщин-доноров аналогичного возраста (контрольная группа, n=50), включавшее определение следующих показателей: фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза, концентрации циркулирующих иммунных комплексов, исследование субпопуляционного состава лимфоцитов (проточная цитометрия, «BD FACS Cantor II») определение концентрации иммуноглобулинов класса А, М, G (нефелометрия, «Cobas Integra») в сыворотках крови. Статистическая обработка была осуществлена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 5.0.

Результаты и обсуждение. Жалобы на периодические тянущие боли внизу живота предъявляли 85 (75,9%) женщин, дискомфорт в уретре испытывали 36 (32,1%), учащенное мочеиспускание отмечали 32 (28,6%), обильные выделения беспокоили 29 (25,9%) женщин.

За время половой жизни у всех обследованных было не более 4 половых партнеров. В гинекологическом статусе отмечены патологии шейки матки (цервицит, эрозия) у 92 (82,1%) женщин, хронический сальпингоофорит у 101 (90,1%), эндометрит у 36 (32,1%), дисфункция яичников у 24 (21,4%) женщин.

У всех 112 женщин, принявших участие в обследовании, выявлены нарушения микрофлоры, причем в большинстве случаев микст-инфекция. Так, бактериальный вагиноз (гарднереллез) сочетался с кандидозом у 31,2% обследуемых женщин, у 19,8% имелась комбинация «ключевых» клеток с кандидозом, у 8,8% - сочетание *Candida albicans* с *Leptotrix*.

Как видно из вышеизложенного, микроскопическое исследование мазков неинформативно в отношении большинства возбудителей классических ИППП. Это связано, прежде всего, с колебаниями pH среды и последствиями антибиотикотерапии, в результате которой микроорганизмы утрачивают свои типичные морфологические признаки [25-27]. Так, типичные формы урогенитальных трихомонад (грушевидная, амебодная и округлая) встречаются в настоящее время довольно редко. Так, Б.В. Клименко и соавт. в выделениях из уретры у мужчин и из влагалища у женщин наблюдали округлые, неподвижные образования без жгутиков и ундулирующей мембраны, по внешнему виду неотличимые от эпителиальных клеток хозяина [12].

Chlamydia trachomatis идентифицировать микроскопически практически невозможно, вследствие ее внутриклеточного существования. Урогенитальные микоплазмы также недоступны для диагностики при помощи микроскопического исследования, так как они не имеют типичной клеточной стенки [13].

Самой частой инфекцией, диагностированной у женщин с ВЗОМТ, был кандидоз (59,8%). Хламидиоз был диагностирован методом ИФА у 21,3% женщин, в то же время результаты ПЦР-анализа в этой группе были положительными только у 17,4% женщин. Аналогичная ситуация наблюдалась при диагностике трихомоноза: в то время, когда диагностические титры антител к *Trichomonas vaginalis* определялись у 30,3% обследованных, ПЦР-анализ выявил наличие возбудителя только в 4,6% случаев. Бактериальный вагиноз также определялся значительно чаще методом ИФА (19,3%). Микроскопически гарднереллы обнаруживали в 17,9% случаев, ПЦР-методом – только в 10,3% случаев.

Снижение эффективности выявления возбудителей ИППП при помощи ПЦР, по всей видимости, обусловлено широким распространением генитального кандидоза, месторасположением возбудителей в подслизистом слое, распространением инфекции восходящим путем.

Обращает на себя внимание высокий удельный вес микст-инфекции – у 54,6% обследованных женщин.

Набор для культивирования, идентификации и количественной оценки урогенитальных микоплазм «Микоплазма Дуо» и набор для определения чувствительности к антибиотикам можно считать золотым стандартом в диагностике урогенитальных микоплазмозов. *M. hominis* по результатам данного теста была выявлена в 12,3% случаев, *U.urealyticum* встречалась гораздо чаще – в 28,4% случаев. Наиболее эффективным в плане лечения урогенитальных микоплазмозов по данным теста «Микоплазма СИР», были препараты доксициклин (90,4%), тетрациклин (86,2%), офлоксацин (82,6%). Большинство штаммов *U.urealyticum* и *M. hominis* оказались резистентными к воздействию эритромицина и клиндамицина.

У женщин с ВЗОМТ была достоверно снижена фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН), то есть удельный вес нейтрофилов, участвовавших в фагоцитозе, составлял $36,84 \pm 2,31\%$, в то время, когда у практически здоровых женщин этот показатель – $65,30 \pm 4,80\%$ ($P < 0,01$).

Такой показатель, как фагоцитарное число (ФЧ), то есть среднее количество микробов, поглощенное одним нейтрофилом, также было снижено у лиц основной группы. Значительные изменения претерпевает не только поглотительная фаза фагоцитоза, которую характеризуют вышеозначенные показатели (ФАН и ФЧ), но и переваривающая фаза фагоцитоза (ИЗФ). У женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов ИЗФ был меньше 1, то есть фагоцитарная реакция была незавершенной, что создавало условия для внутриклеточного персистирования возбудителей инфекции. При этом степень достоверности различий у лиц контрольной группы была достаточно высокой ($P < 0,01$).

Сравнительный анализ абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) выявил статистически значимое снижение их количества у пациенток с ВЗОМТ ($1130,40 \pm 80,61$ тыс. кл./мкл) по сравнению с контрольной группой ($1681,36 \pm 90,26$ тыс. кл./мкл). Снижение количества зрелых Т-лимфоцитов у женщин с ВЗОМТ реализовывалось в основном за счет популяции, имевшей хелперный фенотип (CD4+), абсолютное число которых у лиц основной группы было достоверно ниже, чем у лиц контрольной ($P < 0,001$).

Исследование субпопуляционного состава по фенотипическим маркерам лимфоцитов позволило выявить также уменьшение количества клеток CD8+ у женщин с ВЗОМТ ($391,54 \pm 20,16$ тыс. кл./мкл), что было значительно ниже, чем у практически здоровых женщин ($631,85 \pm 82,60$ тыс. кл./мкл) ($P < 0,01$).

Определение уровня NK-клеток (CD16+, CD56+), то есть естественных киллеров, относящихся к клеткам врожденного иммунитета, не выявило статистически значимых различий у обследуемых лиц обеих групп.

Исследование гуморального иммунитета включало определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G.

У практически здоровых женщин уровень ЦИК составил $1,02 \pm 0,03$ ед. У женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза этот показатель был значительно выше ($3,85 \pm 0,04$ ед.), что отражает выявленные у них дефекты фагоцитоза, одного из инструментов элиминации ЦИК, и активность воспалительной реакции. У пациенток с ВЗОМТ было также отмечено достоверное повышение концентрации сывороточного IgA по сравнению с аналогичным показателем лиц контрольной группы ($P < 0,05$). Содержание сывороточных иммуноглобулинов М, G в обеих группах был практически идентичным.

Учитывая характер дисфункции иммунной системы, выявленной у женщин репродуктивного возраста с ИМП, нами было предпринято сравнительное исследование эффективности индуктора эндогенного интерферона – препарата Лавомакс (активное вещество - тилорон).

Препарат получали 60 женщин основной группы в составе комплексной антибактериальной терапии (основная группа I). 50 женщин основной группы получали только антибактериальные препараты (основная группа II). Лавомакс назначался в дозе 125 мг по следующей схеме: первые двое суток по 1 таблетке в сутки, затем по 1 таблетке через каждые 48 часов. Курсовая доза 1250 мг (10 таблеток). Выбор пациентов проводился исключительно на добровольной основе. Отмечена гомогенность обеих групп по половому, возрастному признаку. Неблагоприятных реакций в процессе лечения у лиц основной группы I не было выявлено, все пациенты перенесли лечение хорошо, что было зафиксировано как хорошая и очень хорошая переносимость (в 100% случаев) и высокий уровень безопасности.

Концентрация сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G практически не претерпела изменений, что подтверждает стабильность этих показателей. Наиболее значимые изменения коснулись такого показателя как ФАН (фагоцитарная активность нейтрофилов), характеризующего их поглотительную способность.

Так, этот показатель увеличился с $36,84 \pm 2,3\%$ до $57,21 \pm 6,8\%$ ($P < 0,1$), но все-таки не достиг уровня лиц контрольной группы ($65,30 \pm 4,80\%$). По всей видимости, будет целесообразным продление курса лечения до 20 таблеток. Такой показатель, как фагоцитарное число (ФЧ) изменился незначительно (изменения статистически недостоверны).

Но повышение переваривающей способности нейтрофилов, выраженное в увеличении индекса завершенности фагоцитоза (ИЗФ), отмеченное у женщин с ВЗОМТ после курса лечения препаратом Лавомакс будет способствовать элиминации возбудителей ВЗОМТ.

Относительное и абсолютное количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и клеток с хелперным фенотипом (CD 4+) достоверно повысилось, в то время как содержание НК-клеток снизилось, что может свидетельствовать об ускоренном созревании лимфоцитов в тимусе с приобретением ими признаков Т-лимфоцитов.

Таким образом, частота встречаемости ИППП среди женщин, страдающих воспалительными заболеваниями органов малого таза, оказалась довольно высокой, причем более чем у половины обследованных отмечены смешанные протозойно-бактериальные и грибковые инфекции. В большинстве случаев микроскопическое исследование гинекологических мазков отражает лишь степень активности воспаления, но не позволяет идентифицировать вид возбудителя, что может быть связано с изменением pH среды, последствиями нерациональной антибиотикотерапии, воздействием других повреждающих факторов.

Лабораторная диагностика ИППП должна осуществляться комплексно с использованием различных методов исследования: ИФА, ПЦР, культурального метода.

Для женщин с ВЗОМТ были характерны следующие изменения иммунологической реактивности: нарушение поглотительной и переваривающей фаз фагоцитоза, способствующие внутриклеточному персистированию возбудителей ИППП; депрессия реакций клеточного типа – снижение количества зрелых Т-лимфоцитов, сопровождающееся дефицитом лимфоцитов с хелперным фенотипом, высокий уровень ЦИК и незначительная гиперпродукция IgA. Данные нарушения иммунологической реактивности способствуют длительному торпидному течению воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин и диктуют необходимость использования в схемах лечения наряду с этиотропными препаратами иммуномодуляторов.

Иммунологическая оценка эффективности лекарственного средства Лавомакс выявила выраженное иммуномодулирующее действие препарата, выразившееся в активизации поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов в процессе фагоцитарной реакции, увеличении относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ross J.D.C. Pelvic inflammatory disease // Bacterial infections. Elsevier. – 2014. - № 42. – P.6-11.
- 2 Ромашенко О.В. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных хламидийной инфекцией с учетом Европейских рекомендаций // Репродуктивная медицина. – 2014. - № 1(2). – С. 6-12.
- 3 Delcroix M. Infection's gynecologiques. – Paris: 1997. – 342 p.
- 4 Simms I., Stephenson J.M. Pelvic inflammatory disease: what do we know and what do we need to know? // Sexually transmitted infections. – 2007. – P. 80-87.
- 5 Eschenbach D.A., Patton D.Z., Hooton T.M. et.al. Effect of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium // J.Infect.Dis. – 2001. –Vol. 183. – P. 1054-1058.
- 6 В.Н. Прилепская, Е.Б. Рудакова. Генитальные инфекции и патология шейки матки // Клинические лекции. – Омск: 2004. – С. 212-216.
- 7 Sweet R.Z. Pelvic inflammatory disease: current concepts of diagnosis and management // Curr. Infect. Dis. Rep. - 2012. - №14. – P. 194-203.
- 8 Протопопова Т.А. Влагалищные инфекции // Врач. – 2012. - №22. – С. 10-12.
- 9 Елисеев Ю.Ю. Заболевания, передаваемые половым путем. – М.: Предтеча, 2010. – 168 с.
- 10 Веструм Л., Эшенбах Д.А. Воспалительные заболевания тазовых органов // В кн. Холмс К.К. и др. Венерические заболевания. – Нью-Йорк: McGraw-Hill, 1999. – С. 783-809.
- 11 Клименко Б.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Б., Степанова М.С. Трихомониаз у мужчин, женщин и детей. – СПб.: 2001. – 116 с.
- 12 Долгушина В.Ф. Диагностика, лечение воспалительных заболеваний нижнего отдела половых органов, прогнозирование и профилактика их осложнений у беременных: Автореф. дисс. - ... д-р.мед. наук. – Харьков, 2000. – 29 с.

Д.М. Нурадилова¹, С.Б. Калимолдаева²

¹С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,

№2 акушерлік және гинекология кафедрасы, Алматы, Қазақстан Республикасы

²«Аймақтық диагностикалық орталық» ШЖҚ РМҚК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ РЕАКТИВТІ КӨРСЕТКІШТЕРДІ ТОҚТАТУДА РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ ӘЙЕЛДЕРДІҢ КІШІ ЖАМБАС ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ МҮМКІНДІКТЕРІ

Түйін: Зерттеу мақсаты - жыныстық жолмен берілетін инфекциялардың таралуын зерттеу және жамбас органдарының қабыну ауруларынан зардап шегетін репродуктивті жастағы әйелдердің иммундық түзету тиімділігін бағалау болып табылады.

Материалдар мен әдістер. Клиникалық органдардың қабыну аурулары бар 20-дан 43 жасқа дейінгі 112 әйел зертханалық әдістер жиынтығымен (ИФА, ПЦР, мәдениет әдісі, иммунофенотипинг) емдеу.

Нәтижелер. Жамбас мүшелерінің қабыну ауруларымен ауыратын әйелдерде ең маңыздысы фагоцитарлық реакцияның өзгеруі және жетілген Т-лимфоциттердің санының төмендеуі болып табылды.

Қорытынды. Иммунологиялық реактивтіліктің бұзылуы кіші жамбас ағзаларының ұзақ мерзімді ағымына ықпал етеді және емдеу режимдерінде қолдану қажеттілігін, сонымен қатар эпиглотроптық иммуномодуляторлармен қамтамасыз етеді.

Түйінді сөздер: жыныстық жолмен берілетін инфекциялар, жамбас қабыну аурулары, репродуктивті жастағы әйелдер, иммундық түзету.

D.M. Nuradilova¹, S.B. Kalimoldaeva²

¹ *Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of obstetrics and gynecology № 2, Almaty, Republic of Kazakhstan*

² *"Regional Diagnostic Center" SMMO on right of economic management, Almaty, Republic of Kazakhstan*

**POSSIBILITIES OF CORRECTING INDICATORS OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE WITH INFLAMMATORY DISEASES OF PELVIC ORGANS**

Resume: Research objective is to study the prevalence of sexually transmitted infections and evaluate the effectiveness of immune correction in women of reproductive age suffering from inflammatory diseases of pelvic organs.

Material and methods. 112 women aged 20 to 43 years with inflammatory diseases of the pelvic organs were examined using a set of laboratory methods (ELISA, PCR, culture method, immunophenotyping).

Results. It was found that the most significant in women suffering from inflammatory diseases of the pelvic organs are changes in the phagocytic reaction and a decrease in the number of mature T-lymphocytes.

Conclusion. Violations of immunological reactivity contribute to a long torpid current of pelvic organs and dictate the need for use in treatment regimens along with epiotropic drugs immunomodulators.

Keywords: sexually transmitted infections, pelvic inflammatory diseases, women of reproductive age, immunocorrection.