

# Сравнительная оценка различных методов комплексной иммуномодулирующей терапии женщин репродуктивного возраста

ГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

Dzhalilova A.N., Tamara V.T., Korkmasova M.A., Dzhalilova D.N.

## Comparative evaluation of different methods of complex immunomodulating therapy for women of reproductive age

### Резюме

В статье представлены данные по изучению этиологической структуры хронических сальпингоофоритов и разработки комплексной терапии 120 женщин репродуктивного возраста (средний возраст  $28,5 \pm 7,2$  года). У 45% обследованных женщин были обнаружены хламидии; микоплазмы и уреоплазмы были выделены у 32 и 23% пациенток соответственно. Результаты проведенных клинических и микробиологических исследований свидетельствовали об эффективности антибактериальной терапии с включением иммуномодулятора полиоксидония и полифермента wobenzyma.

**Ключевые слова:** репродуктивный возраст, микст-инфекция, антибиотик, иммуномодулятор, полифермент

### Summary

The article presents data on the study of the etiological structure of chronic salpingoophoritis and the development of complex therapy for 120 women of reproductive age (mean age  $28,5 \pm 7,2$  years). Chlamydia detected in 45% of the examined women; Mycoplasmas and urea plasmas were isolated from 32 and 23% of patients, respectively. The results of clinical and microbiological studies showed the effectiveness of antibiotic therapy with the inclusion of the polyoxidonium immunomodulator and Wobenzyme polyenzyme.

**Key words:** reproductive age, mixed infection, antibiotic, immunomodulator, polyenzyme

### Введение

Урогенитальная микст-инфекция, обусловленная хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами и условно-патогенными микроорганизмами, является одной из наиболее распространенных патологий, передаваемых половым путем [4.5]. По данным ВОЗ (2011 г.) в мире ежегодно регистрируется почти 100 млн. новых случаев заболевания [6.7]. Неоснованная и нерациональная анти-бактериальная терапия инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта приводит к носительству, рецидиву, хронизации заболевания мочеполовой системы, нарушению иммунорегуляторных механизмов [8.9.10]. Стандартные методы лечения больных хроническими урогенитальными инфекциями недостаточно эффективны и в большинстве случаев после проведенной терапии наступает рецидив болезни [1].

**Целью** настоящего исследования явилась сравнительная оценка различных методов антибактериальной и иммуномодулирующей терапии урогенитального хламидиоза (УГХ), ассоциированного с микоплазмами и условно-патогенными микроорганизмами с учетом состояния иммунной системы для оптимизации лечения.

### Материал и методы

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2000 г.). Материалами исследования служили биоматериалы, полученные при обследовании и лечении 120 женщин репродуктивного возраста с микст-инфекцией. Пациентки были распределены на две группы: основную (62 чел.) и сравнения (58 чел.). Средний возраст обследованных женщин составлял  $28,5 \pm 7,2$  года. Обе группы были совместимы по паритету, характеру менструальной функции, акушерскому и гинекологическому анамнезу и общесоматической патологии. Контрольную группу составляли 20 практически здоровых женщин с нормальной микро-флорой влагалища и шейки матки. В соответствии с протоколом исследование проведено в два этапа. Обследование на первом этапе (скрининг) включало оценку жалоб, изучение анамнеза, клинический осмотр органов урогенитального тракта. Проводили микроскопическое исследование мазков-препаратов из отделяемого мочеполовых путей (заднего и боковых сводов влагалища, уретры, шейки матки), а также бактериологическое

и молекулярно-биологическое исследование биоматериала. При постановке диагноза были учтены требования, изложенные в методических рекомендациях по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путём (ИППП) и уро-генитальными микст-инфекциями (М.И.Д. «Деловой экспресс», 2012). У 10% наблюдаемых нами пациенток имелась незначительная клиническая симптоматика (зуд, жжение в области наружных половых органов, скудные выделения слизистого характера); у 19% параллельно с зудом, жжением зарегистрированы умеренно выраженные симптомы патологии урогенитального тракта – боли и дискомфорт в нижней части живота, в пояснице; у 71% имелась выраженная симптоматика: боль и дискомфорт в области гениталий, зуд и жжение при мочеиспускании, выделения из мочеполювых путей. Выделенные группы пациенток сравнивали с учётом особенностей течения заболевания, а также состояния Т-клеточного звена иммунитета и метаболической активности нейтрофилов. Основная группа больных получала левофлоксацин (таваник) по 500 мг один раз в сутки 10 дней; бифиформ по 2 капсулы 2 раза в сутки 10 дней; свечи с полиоксидонием (12 мг) интравагинально на ночь 10 дней; фуразолидон по 150 мг 4 раза в день 10 дней.

Женщинам группы сравнения проводилась иммуномодулирующая и антибактериальная терапия иммуномодулятором ремантадином 50 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней. Комплексное обследование пациенток проводилось на базе родильного дома №2 ГБУ МЗ РД и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

На каждую больную заполнялась индивидуальная план-карта, в которую вносили жалобы, клинические параметры, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Было проведено также комплексное исследование больных на наличие инфекций, передаваемых половым путём (ИППП) и сопутствующих осложнений со стороны урогенитального тракта. Полученные данные сопоставляли с критериями включения/исключения. Обследование пациенток проводили по единой схеме, состоящей из оценки жалоб, анамнеза, показателей клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Для определения микробного пейзажа влагалища, цервикального канала проводили микроскопическое, культуральное, молекулярно-биологическое исследование образцов из названных биотопов генитального тракта, включая технологию «фемофлор-16», основанную на количественной и качественной характеристике нормальной, патогенной и условно-патогенной микрофлоры (УПМ). При оценке микрофлоры влагалища обращала на себя внимание высокая частота бактериального вагиноза у пациенток основной группы и группы сравнения (26% женщин основной группы и 28% пациенток группы сравнения). При этом выявлено различное сочетание микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Mycoplasma* spp., *Fusobacterium* spp., *Leptotrichia* spp. Выделенные группы пациенток

сравнивали с учётом особенностей течения заболевания, а также состояния Т- и В-клеточного звена иммунитета и метаболической активности нейтрофилов.

Основная группа пациенток получала антибиотик левофлоксацин по 500 мг в таблетках один раз в сутки; бифиформ по 2 капсулы 2 раза в день 4 недели; иммуномодулятор полиоксидоний (ректальные свечи по 12 мг) №10; фура-золидон по 150 мг 4 раза в сутки 10 дней. Женщинам группы сравнения про-водилось аналогичное лечение с иммуномодулятором ремантадином по 50 мг 4 раза в сутки в течение 30 дней.

Бактериологическое исследование биоматериала, взятого из влагалища и шейки матки проводили с использованием хромогенных питательных сред и микротест систем. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам (антибиотикограмм) проводили диско-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890-04. Для идентификации внутриклеточных микроорганизмов использовали ПЦР в режиме реального времени. Материал для исследования брали из влагалища и шейки матки специальными щётками. Исследования локального иммунитета проводили согласно методическим рекомендациям В.Ф. Долгушиной (1986 г.). Для определения концентрации IgA, IgM, IgG использовали соответствующие тест-системы для ИФА (ООО Вектор-Бест, Новосибирск). Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов использовали НСТ-тест (методика В. Рагк и соавт. в модификации И.В. Петровой, 1984). Одновременно выполняли спонтанный тест со стимулированными и не стимулированными нейтрофилами. По разности показателей спонтанного и стимулированного тестов судили о величине фагоцитарного резерва клеток.

Сравнение между группами проводили непараметрическими статистическими методами с использованием критерия Манна-Уитни. Пороговую величину вероятности ошибки определяли традиционно на уровне, равном 0,05. Достоверность различий величин в группах по изученным факторам оценивали по критерию Стьюдента-Фишера. Расчёты выполняли с помощью персонального компьютера с использованием статистического пакета Statistica 10.0 фирмы Stat.Soft.

## Результаты и обсуждение

Клиническая и бактериологическая эффективность проведённой терапии была различной в зависимости от использованной схемы лечения (таблица 1).

При сравнении режимов терапии выявлены различия в показателях наступления клинико-микробиологической эффективности использованных методов терапии. Как видно из данных представленных в таблице, клиническая и бактериологическая эффективность проведённого лечения составляла 75,8% и 78,4% соответственно у женщин основной группы, а у пациенток группы сравнения – 63,4% и 51,3% соответственно. По окончании лечения у женщин основной группы отмечалось прекращение слизистогнойных выделений из цервикального канала, уретры в 90% случаев; исчезновение

Таблица 1. Клинико-лабораторная эффективность (в%) на фоне комплексной и стандартной терапии.

Критерии оценок	Основная группа	Группа сравнения
I. Клиническая эффективность: а) улучшение субъективных и объективных показателей урогенитального тракта; б) резидив симптомов заболевания; в) отсутствие эффекта.	75,8 10,2 14,0	63,4 14,3 22,3
II. Бактериологическая эффективность: а) полная элиминация патогенов; б) колонизация; в) суперинфекция; г) персистенция возбудителей.	78,4 17,0 3,6 7,0	51,8 14,5 8,0 16,2

Таблица 2. Показатели гуморального звена иммунитета у пациенток обеих групп после проведенной комплексной терапии.

Группы обследованных женщин	Показатели гуморального звена иммунитета		
	Ig M, мг/мл	Ig A, мг/мл	Ig G, мг/мл
Основная группа (n=62)	1,15±0,26	1,12±1,4	7,08±1,09
Группа сравнения (n=58)	1,09±0,12	1,59 ± 0,18	10,40 ± 0,90

Таблица 3. Показатели клеточного звена неспецифической резистентности секрета урогенитального тракта женщин репродуктивного возраста с инфекционно-воспалительной патологией.

Показатели	Основная группа (n=61)		Группа сравнения (n=22)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1. Лейкоциты нежизнеспособные (*10 <sup>9</sup> )	7,41±0,3	5,8±0,17	7,62±0,6*	3,91±0,2***
2. Лейкоциты жизнеспособные, %	62,5±1,7	60,1±2,2	63,5±1,7*	58,5±2,3**
3. Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	37,8±1,6*	47,13±1,75	39,8±1,7**	52,21±1,73***
4. Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, %	1,57±0,03*	1,98±0,73	1,51±0,07*	2,28±1,2***
5. НСТ-тест спонтанный, %	49,3±2,1*	34,7±1,5	49,5±2,2*	29,6±1,4***
6. НСТ-тест спонтанный, у.е.	0,75±0,04*	0,38±0,03**	0,78±0,05	0,36±0,02
7. НСТ-тест индуцированный, %	62,7±2,1*	54,23±1,9	63,7±2,1*	53,4±1,8***
8. НСТ-тест индуцированный, у.е.	1,07±0,05*	0,74±0,04	1,08±0,04	0,72±0,08***

Примечание: \*p<0,002 – по отношению к показателям в группе здоровых; \*\*p<0,002 – по отношению к показателям до лечения; \*\*\*p<0,002 – по отношению к показателям основной группы после лечения.

субъективных ощущений (дискомфорта в нижней части живота, боли в пояснице, зуда, жжения в области гениталий) у 92% обследованных женщин. У пациенток группы сравнения указанные симптомы отмечались в 64,3% и 67,1% случаев соответственно. У больных основной группы отмечалась нормализация показателей гуморального звена иммунитета: умеренное снижение уровня Ig G при достаточно стабильных показателях Ig M и Ig A. Результаты определения показателей гуморального звена иммунной системы представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы, коррекция клеточного звена иммунитета осуществлялась постепенно, с повышением фагоцитарной активности нейтрофилов.

Изменение параметров неспецифической резистентности организма представлено в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, имеется закономерное снижение количества нейтрофилов в результате

проведенного комплексного лечения у пациенток обеих сравниваемых групп. В группе сравнения уровень спонтанной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов составил 29,6±1,4%, а у пациенток основной группы – 34,7±1,3%, то есть у 78,6% женщин этой группы произошла нормализация показателя спонтанной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что клинико-микробиологическая эффективность комплексной терапии с включением иммуномодулятора полиоксидония в 2,0 раза выше, чем при включении в комплексную терапию ремантадина. Полиоксидоний обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным эффектом, а также усиливает клеточное и гуморальное звенья иммунитета. В то же время у ремантадина отмечалось только иммуномодулирующее действие и усиление клеточного звена иммунитета.

### Заключение

1. Проведённые исследования свидетельствуют о том, что микробиологический спектр возбудителей инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста с микст-инфекцией но-сит полимикробный характер с преобладанием ассоциации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

2. Использование адекватной антибактериальной и иммуномодулирующей терапии у наблюдаемых нами пациенток позволяло значительно улучшить прогноз инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта, в частности сальпингофоритов.

3. Клинико-микробиологическая эффективность иммуномодулятора полиок-сидония в 2,0 раза выше, чем иммуномодулятора ремантадина.

4. Совместная работа гинекологов, иммунологов и микробиологов по анализу эффективности и безопас-

ности различных методов терапии пациенток с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы будет способствовать дальнейшему повышению эффективности лечения. ■

*Джалилова Альбина Нурмагомедовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ДГМУ. Царуева Тамара Велиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ДГМУ. Коркмасова Маймунат Арслан-Алиевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ДГМУ. Джалилова Динара Нурмагомедовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней ДГМУ. Автор, ответственный за переписку — Джалилова А.Н. e-mail: albina.nur102@mail.ru*

---

### Литература:

1. Летяева О.И., Гизингер О.А. *Терапия урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы. Гинекология. 2014;16: 16-20.*
2. Гостев В.В., С.В. Сидоренко *Бактериальные плёнки, инфекции. Журнал инфектологии. 2010; 2(3): 4-15.*
3. Nizet V. *Antimicrobial peptide resistance of human bacterial pathogens. Curr. Issues Mol. Biol. 2006; 8:11-26.*
4. *Center for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2010; 12: 1-114.*
5. Haggerty C.I., Gottlieb S.L., Taylor B.D., Low H., Xu F., Hess R.B. *Risk of after Chlamydia trachomatis genital infection in woman. J. Infect Diseases. 2010; 20 (Suppl. 2):134-155. DOI: 10.1086/652395*
6. *Center for Disease Control Prevention challenges and strategies for reducing disease burden sequelae. Morbidity and Mortal Weekly Report. 2011; 60 (12): 370-3.*
7. *WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy. 2006. Available from: http://www.who.int/reproductive-health/docs/strategy.pdf.*
8. Taylor-Robinson D., Furt P.M. *Further observations the murine model of on Mycoplasma hominies infection. J. Medical Microbiol. 2010; 59 (8): 970-975.*
9. Уджуху В.Н., Петрунин Д.Д., Кубылинский А.А. *Суппозитории Генферон – высокоэффективный компонент комплексной терапии урогенитальных инфекций. Проблема репродукции. 2005; 11(4): 1-4.*
10. Аполихин О.И., Абдуллин И., Сивков А.В., Егоров А.А. *Хронический простатит. Материалы Пленума управления российского общества урологов. М. 2004: 5-12.*