

Джалилова А.Н., Джалилова Д.Н., Какваева С.Ш.

Комплексная терапия женщин репродуктивного возраста с урогенитальной хламидийной инфекцией

ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" МЗ РФ, Махачкала

Dzhalilova A.N., Dzhalilova D.N., Kakvaeva S.Sh.

Combined therapy of reproductive-age women with urogenital Chlamydia infection

Резюме

Проведено комплексное клинико-иммунологическое и микробиологическое исследование 103 пациенток репродуктивного возраста с инфекционно-воспалительной патологией урогенитального тракта хламидийно-оппортунистической этиологии. Установлено, что хламидии, ассоциированные с условно-патогенными микроорганизмами, вызывают воспалительные заболевания мочеполовой системы, которые сопровождаются дисбиозом и нарушениями локального и системного иммунитета. Использование в комплексной антибактериальной терапии иммуномодулятора полиоксидония способствовало восстановлению существующего дисбаланса в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, элиминации этиопатогена, разрешению клинических симптомов заболевания и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, хламидиоз, сафоцид, полиоксидоний.

Summary

A comprehensive clinical and immunological and microbiological study of 103 patients of reproductive age with infectious and inflammatory disorders of the urogenital tract chlamydial-opportunistic etiology. It was found that Chlamydia associated with opportunistic pathogens, causing inflammatory diseases of the genitourinary system, which are accompanied by dysbiosis and violations of local and systemic immunity. The use of complex antibacterial therapy immunomodulator polyoxidonium helped to restore the existing imbalance in the system of cellular and humoral immunity, ethiopathogene elimination, resolution of clinical symptoms of the disease and improve the quality of life of patients.

Key words: urogenital infections, Chlamydia, safocid, polyoxidonium.

Введение

В последние годы в большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости урогенитальными инфекциями [1,2,3,4]. На этом фоне постоянно увеличивается удельный вес заболеваний хламидийной этиологии [4]. Урогенитальный хламидиоз (УГХ) - одно из наиболее распространенных и проблемных заболеваний. Широкая распространенность, выраженная контагиозность, рецидивирующее течение, нередко осложняющееся бесплодием, определяют социальный характер данной патологии. Лечение заболевания сопряжено с определенными трудностями, обусловленными способностью хламидий длительно персистировать в пораженных клетках. По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется около 100 млн. больных урогенитальным хламидиозом (УГХ) [5]. Частое отсутствие у больных выраженной клинической симптоматики и затруднения в лабораторной диагностике хламидиоза способствует увеличению удельного веса хронических форм инфекций, опасных своими осложнениями [6]. Воспалительные заболевания, вызываемые хламидийной инфекцией, могут приводить к

развитию аутоиммунной патологии, у женщин причиной контактных кровотечения, бесплодия, фоновых заболеваний шейки матки, а также нарушений менструального цикла [1,5,6,7].

Используемые лекарственные препараты и средства зачастую не обеспечивают стойкого терапевтического эффекта. Неэффективность лечения зависит от биологических особенностей возбудителя, так и от состояния иммунитета больных.

В настоящее время интерес исследователей вызывает изучение нарушений системного и локального иммунитета у пациентов с УГХ в связи с недостаточностью выяснения роли факторов неспецифической защиты, что диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

При лечении хламидийной инфекции основное значение приобретает своевременная диагностика данного заболевания. С появлением специфических методов амплификации ДНК, в частности полимеразой цепной реакции (ПЦР в real time online), открылись новые возможности для диагностики УГХ [8].

Препаратом, обладающим выраженным иммунокорригирующим эффектом является полиоксидоний. Полиоксидоний стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров. Стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов, полиморфноядерных клеток [12,13].

Учитывая вышеуказанное, можно предположить, что наилучший терапевтический эффект возможно получить при комбинированном применении антибактериального препарата и иммуномодулятора полиоксидоний.

Материал и методы

В период с 2012 по 2016 г. на клинико-лабораторном контроле медицинского центра "Здоровье" и родильном доме №2 МЗ РД находилось 103 пациентки в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст 28,3±0,4 года) с инфекционно-воспалительной патологией урогенитального тракта. План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, 2000) с учетом разъясняющего примечания п.29, одобренного ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002) и был принят этическим комитетом ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" МЗ РФ.

Критерии включения в исследование:

- наличие клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта;
- выявление *Chlamydia trachomatis* в биоматериале пациенток;
- согласие больных на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие соматической патологии в стадии декомпенсации (патология печени, почек, сердечно-сосудистой системы);
- аутоиммунные заболевания;
- гормональные нарушения;
- беременность;
- ВИЧ-инфекция;
- несогласие больных на участие в исследовании.

При обследовании пациенток использован комплекс микробиологических методов:

1. Бактериоскопическое исследование биоматериала - микроскопии подвергались мазки, окрашенные по Граму и метиленовым синим.

2. Бактериологическое исследование клинических образцов для выделения чистой культуры - использовали дифференциально-диагностические и селективные среды. Для ускоренной диагностики микст-инфекции, вызванной условно-патогенными и патогенными микроорганизмами применяли микротесты системы (МТС) производства "НПО - питательные среды", г. Махачкала и хромогенные питательные среды. Для установления этиологической значимости *Chlamydia trachomatis* использовали молекулярно-биологический метод - ПЦР (в режиме реального времени), диагностические тест-системы ООО "Вектор-Бест- Ново-

сибирск".

3. Для оценки иммунологических показателей использовалась цервикальная и вагинальная слизи. Были исследованы качественный и количественный состав лейкоцитов. Оценивали функциональную активность нейтрофилов слизи, изучали их фагоцитарную и лизосомальную активность, кислородзависимый метаболизм и функциональный резерв НСТ - тесте в модификации А.Н. Маяжского. Концентрацию иммуноглобулинов - секреторного IgA, IgG в цервикальном секрете проводили с использованием тест систем для иммуноферментного анализа (ИФА) (ТОО "Цитоксин", Санкт-Петербург). Пациентки были разделены на 2 группы: основная и группа сравнения. Больные основной группы получали стандартную терапию и полиоксидоний (вагинальные свечи - 12 мг. n=6) и пациентки группы сравнения (42 чел.), которым проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), (Москва, 2012) и исключала прием блистера "Сафоцид" (однократный прием всех 4-х таблеток - флуконазол 1 таб. 150 мг, азитромицин 1 таб. 1г. и секнидазол 2 таб. 1г. за час до еды или через 2 часа после еды).

Следует отметить, что азитромицин в дозе 1г. однократно сопоставим по клинической эффективности с 7-дневным курсом доксицилина при лечении урогенитального хламидиоза.

Пациенткам основной группы были назначены суппозитории с полиоксидонием интравагинально ежедневно в течение 10 дней. Больным группы сравнения проводилась только стандартная терапия (сафоцид однократно).

Результаты проведенного исследования подвергнуты статистической обработке с использованием пакетов статистических программ "Statistica for Windows" с вычислением средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Различия между сравнительными группами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

До проведения этиотропной терапии 70,5% пациенток предъявляли жалобы на дизурические явления, зуд и жжение в области промежности, слизисто-гнойные выделения из влагалища, тянущие боли внизу живота. При вагинальном исследовании с помощью зеркал установлены явления хламидийного цервицита - отечная, гиперемированная шейка матки, вокруг наружного зева эрозия, а у некоторых больных обнаружили лимфоидные фолликулы, обильные слизисто-гнойные выделения. Субъективные и объективные данные указывают на наличие цервицита у наблюдаемых нами пациенток. По литературным данным, самая частая клиническая форма урогенитального хламидиоза - хламидийный цервицит [6].

Клинические формы урогенитального хламидиоза у наблюдаемых нами пациенток приведены в Таблице 1.

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, в значительном количестве инфекционно-воспалительная патология урогенитального тракта хламидийной этиологии - цервицит (75,4%), затем эрозия шейки матки, уретрит выявлен у 46,3% наблюдаемых нами пациенток, у которых

Таблица 1. Нозологическая структура хламидийной инфекции

Нозология	Абс. число	%
1. Цервицит	69	75,4
2. Уретрит	41	46,3
3. Эктопия шейки матки	18	18,7
4. Псевдоэрозия шейки матки	35	36,5
5. Эрозия шейки матки	51	57,1

Таблица 2. Спектр микрофлоры и частота ее обнаружения у пациенток репродуктивного возраста с рецидивирующей хламидийной инфекцией в динамике.

Годы	2012	2013	2014	2015	2016
Этиопатоген					
Грамотрицательная флора:					
<i>Escherichia coli</i>	63,8	64,1	54,3	58,7	52,2
<i>Klebsiella spp.</i>	19,5	16,3	16,8	21,2	23,1
<i>Proteus spp.</i>	8,9	8,7	9,2	10,4	16,4
<i>Candida albicans</i>	15,4	15,7	18,6	20,1	22,6
<i>Chlamydia trachomatis</i>	65,3	69,1	68,6	70,4	72,8
Грамположительная флора:					
<i>Staphylococcus spp.</i>	34,7	33,2	35,6	36,2	36,4
<i>Enterococcus spp.</i>	17,3	18,5	18,6	19,3	19,7

Таблица 3. Параметры секрета урогенитального тракта у пациенток репродуктивного возраста с хламидийной инфекцией

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 2
Количество лейкоцитов	Менее 10	20-25	10-15

Таблица 4. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы женщин репродуктивного возраста с урогенитальной хламидийной инфекцией до и после начала комплексной терапии (n=103)

Показатели	Норма	Основная группа (n=57)		Группа сравнения (n=56)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СД 3*, %	72,0±7,0	60,57±3,12	65,67±2,1	58±4,12	65,29±3,91
СД	1,4-2,4	1,3±0,07	1,4±0,03	1,2±0,03	1,4±0,08
СД4*, %	39,0±5,0	37,78±4,1	35,8±2,7	31,2±4,35	33,04±2,46
СД4 абс. х 10 ⁹ /л	0,5-0	0,2±0,04	0,5±0,06	0,2±0,07	0,4±0,03
СД8*, %	23,0±4,0	21,9±0,64	21,24±0,68	22,01±0,83	20,96±0,73
СД8 абс. х 10 ⁹ /л	0,4-0,6	0,5±0,1	0,5±0,04	0,5±0,04	0,3±0,07
СД4/ СД8	1,7-2,6	1,38±0,17	1,49±0,18	1,35±0,18	1,61±0,16
СД19, %	9,0±6,0	8,9±1,04	11,48±1,16	10,1±1,04	12,76±2,3
СД19 абс. х 10 ⁹ /л	0,1-0,3	0,1±0,06	0,2±0,01	0,1±0,04	0,3±0,03
СД16, %	12,0±6,0	13,08±5,62	15,06±4,61	11,48±5,1	13,84±3,71
СД16 абс. х 10 ⁹ /л	0,2-0,4	0,2±0,05	0,4±0,03	0,2±0,04	0,3±0,08
IgG, мг %	800-1800	1264±798	1328±773	1272±598	1336±50
IgA, мг %	70-300	197±5,1	198±9,71	192±17,29	198±27,31
IgM, мг %	50-200	168±19,43	161±17,81	168±26,94	157±28,21

Таблица 5. Показатели НСТ - теста у пациентов репродуктивного возраста с урогенитальной хламидийной инфекцией (n=103)

Показатель	Основная группа (n=57)		Группа сравнения (n=56)		Контрольная группа (n=20)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
НСТ-тест, %	14,02±0,31	29,1±2,31*	13,92±1,81	24,81±1,18*	42,83±2,13
НСТ-тест индекс активности	2,12±1,43	3,83±1,24*	1,91±1,71	3,19±1,52*	6,18±1,41
Примечание:*	Различия достоверны (p>0,05)				

отмечалась умеренная пастозность стенок мочеиспускательного канала, гиперемия, при массаже уретры умеренная болезненность. Стенки влагалища также гиперемированы с синюшным оттенком, в заднем своде которого определялись мутные беловатые выделения.

Микробный спектр урогенитального тракта был разнообразен и изучен в динамике (таблица 2).

Изучение микробного пейзажа отделяемого мочеполовых путей в динамике показало, что основным патогеном инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта является *Chlamydia trachomatis*. Если в 2012 г. процент выявления составлял 65,3%, то в 2016г. он составил 70,4%.

При микроскопии мазка, окрашенного по Граму у наблюдаемых нами пациентов установлено, что общее количество микроорганизмов у 8(7,7%) пациенток был умеренным и составляло от 11 до 10 микробных клеток в поле зрения микроскопа, у 34 (33%) было $10^2 - 10^3$, а у 61 (59%) пациенток выявлена массивная микробная обсемененность ($>10^3$ микробных клеток в поле зрения микроскопа).

Определение факторов врожденного иммунитета установило увеличение количества лейкоцитов в цервикальном секрете.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, показатели секрета урогенитального тракта обследованных пациенток, получивших комплексную антибактериальную и иммуномодулирующую терапию, значительно улучшились по сравнению с исходными данными (визит 1).

Отмечены изменения и в микробном спектре (микробиоценозе) инфекционно-воспалительной патологии урогенитального тракта: условно-патогенная флора (*E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Candida albicans*) выявлялась в количестве 10^4-10^5 КОЕ/мл. Средний титр лактобацилл составил 10^6 КОЕ/мл.

Изучены показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у наблюдаемых нами пациенток до и после комплексной терапии.

Установлено снижение общего числа Т-лимфоцитов, активности натуральных киллеров.

Иммунологическое исследование включает фенотипическую оценку субпопуляций лимфоцитов и определение основных классов иммуноглобулинов периферической крови.

Иммунологическое исследование проводили до начала комплексной терапии и через 4 недели после окончания лечения (таблица 4).

Необходимо подчеркнуть, что разрешение клиниче-

ских симптомов, снижение частоты жалоб сопровождалось изменениями в показателях клеточного звена локального иммунитета.

Сравнительный анализ состояния факторов врожденного и мукозального иммунитета при использовании иммуномодулятора полиоксидония был проведен через один месяц после окончания лечения. Общее количество нейтрофилов у пациенток с микст - инфекцией и с моноинфекцией до начала лечения было повышено, независимо от клинической симптоматики заболевания.

Изучение фракционной активности лейкоцитов с помощью реакции восстановления нитросинего тетразола (НСТ - тест) позволяет выявить наличие "метаболического взрыва", который возникает в нейтрофильных гранулоцитах в связи с фагоцитозом. НСТ - тест является одним из надежных методов определения фагоцитарной и бактерицидной функции нейтрофилов.

Были обследованы 57 женщин основной группы и 56 пациенток группы сравнения. Одновременно выполняли спонтанный тест с не стимулированными нейтрофилами и тест, стимулированный хламидийным аллергеном. По разности показателей спонтанного и стимулированного НСТ - теста судили о величине фагоцитарного резерва клеток.

Результаты проведенного исследования показали снижение количества нейтрофилов в обеих группах (таблица 5).

Таким образом, на визите 2 после окончания лечения в обеих сравниваемых группах выявлено достоверное снижение нейтрофилов, но более выраженное снижение наблюдалось у пациенток, в комплекс лечебных мероприятий которых входил иммуномодулятор полиоксидоний. Достоверность отличий по отношению к группе сравнения составила $p=0,01$.

После комплексной терапии отмечалась достоверная активация стимулированного НТС-теста по сравнению с показателями до лечения - $28,70\pm 2,3\%$ у женщин, получивших иммуномодулятор полиоксидоний, а у лиц группы сравнения этот показатель составил $24,8\pm 1,18$.

Фагоцитарную активность нейтрофилов выделили в реакцию с культурой стафилококка (штамм *Staphylococcus aureus 209*). Процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз, хотя и имел тенденцию к снижению, достоверно не отличался от данных контрольной группы ($77,68\pm 7,67$, $79,31\pm 1,07$ и $87,80$), что указывает на сохранение нейтрофилами крови пациенток с УГХ способности к поглощению чужеродных веществ. После проведенного лечения в обеих группах отмечается тенденция к увеличению фагоцитарного индекса ($84,8\pm 7,61$ и $82,0\pm 1,26$ соответственно), но выше

этот показатель у пациенток основной группы (84,8±7,61).

Анализ фагоцитарного числа показал, что среднее число поглощенных стафилококков (тест-культура стафилококков штамм 209) в каждом нейтрофиле обеих групп незначительно превышало аналогичное у женщин контрольной группы (соответственно 10,04±1,60; 10,47±1,04 и 0,01±1,62). После лечения отмечалась тенденция к повышению способности нейтрофилов к завершеному фагоцитозу. Индекс бактериоцидности нейтрофилов (процентное число убитых микроорганизмов к числу поглощенных нейтрофилами) достоверно был повышен после терапии у лиц основной группы, незначительное повышение отмечалось и в группе сравнения (63,35±9,33 и 62,12±7,54 соответственно), $p > 0,05$.

Заключение

Комплексная антибактериальная иммуномодулирующая терапия способствовала исчезновению клинических симптомов заболевания, улучшению показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, восстановлению дисбиотических нарушений в биотопе "Урогенитальный тракт". Отмечено более выраженное снижение лейкоцитов в слизи влагалища и шейки матки, что указывает на уменьшение воспалительного процесса (до лечения количество лейкоцитов составляло $12,7 \pm 0,7 \times 10^9$, после лечения - $4,9 \pm 0,9 \times 10^9$). Количество жизнеспособных нейтрофилов до лечения составила $7,3 \pm 1,5\%$, после терапии $3,8 \pm 0,3\%$. После окончания лечения НСТ-тест составлял $28,9 \pm 1,5\%$, активность фагоцитоза составляла $50,9 \pm 1,8\%$.

В исследовании показано, что при УГХ у женщин репродуктивного возраста выявляется выраженное воз-

действие иммуномодулятора полиоксидония на состояние иммунной системы, что заключалось в статистически достоверном увеличении лимфоцитов и ИРИ, являющийся важным показателем гармоничной функции иммунной системы.

Данное исследование подтверждает необходимость проведения иммунокорректирующей терапии пациенткам с урогенитальной инфекцией с признаками недостаточности иммунной системы.

Выводы:

1. Использование в качестве антибактериальной терапии пациенток с урогенитальным хламидиозом блистера "Сафоцид" имеет экономические преимущества перед другими схемами лечения. Все компоненты блистера обладают высокой эффективностью при терапии как моно-, так и микстинфекций. Пациентки хорошо, без побочных эффектов переносили препарат.

2. Включение иммуномодулятора полиоксидония в комплексную терапию пациенток с урогенитальным хламидиозом способствовало улучшению клинических симптомов заболевания, элиминации возбудителя, восстановлению локального и системного иммунитета и улучшению качества жизни.

Джалилова А.Н. - канд. мед. наук, и.о. доцента каф. акушерства и гинекологии ДГМУ МЗ РФ; *Джалилова Д.Н.* - канд. мед. наук, ассистент каф. дерматовенерологии ДГМУ МЗ РФ; *Кавкаева С.Ш.* - канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ДГМУ МЗ РФ; Автор, отвечающий за переписку: *Джалилова Альбина Нурмагомедовна*, тел.: 8 928 675 4517, e-mail: *albina.nur102@mail.ru*

Литература:

1. Шиманская И., Панкратова О., Кудина О. и др. *Протоколы лабораторной диагностики инфекции, вызванной Chlamydia trachomatis (урогенитальной хламидийной инфекции): учебно-метод. пособие.* Минск. Бел-МАПО, 2009. 40 с.
2. Domeika M., Karabanov L. et al. *Chlamydia trachomatis infections in eastern Europe: legal aspects, epidemiology, diagnosis and treatment.* Sex Transm. Infect. 2002; 78(2): 115-119.
3. Land J.A., Van Bergen J.E., Morre S.A. *Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost effectiveness of screening.* Hum Reprod Update 2010; 16(2): 1089-2004.
4. Довлетханова Э.Р., Приленская В.Н. *Роль хламидийной инфекции в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (клиническая лекция).* Гинекология. 2013; 15(5): 21-24.
5. Hartog J.E., Ouburg J.A. *Do boost genetic traits in the bacterial sensing system play a role in the development of Chlamydia trachomatis - associated tubal pathology in subfertile women?* BMC Infect disease. 2006; 6: 122.
6. Shipitsuna E., Zolotarevskaya E., Agne-Stadling I. et al. *First evolution of six nucleic acid amplification test widely used in the diagnosis of Chlamydia trachomatis in Russia // J.Eur Acad Dermatol.Venerol 2009; 23(3): 268-76. Doi: 10.1111 / J.1468-3083, 2008.0303 8x. Epub. 2008.*
7. Лептяева О.И., Гизингер О.А. *Терапия урогенитальных микстинфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы.* Гинекология. 2014; 16 (6):16-20.
8. Лептяева О.И. *Клинико-иммунологические, микробиологические особенности лечения и терапии урогенитальной микст-инфекции у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М, 2014.*
9. Караулов А.В. и др. *Применение полиоксидония в составе комплексной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта.* Cons. Med. Женское здоровье (прил.). 2009; 1(6): 28.
10. Ковальк В.П. *Хламидийная инфекция в гинекологии: современные тренды патогенеза, диагностики и лечения.* Гинекология 2013; 15 (2): 42-47.