

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ КАВИТАЦИЯ В ТЕРАПИИ ЖЕНЩИН С КАНДИДОЗНО-МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

О. Гизингер, доктор биологических наук, профессор,
О. Летяева, кандидат медицинских наук
Южно-Уральский государственный университет, Челябинск
E-mail: ogizinger@gmail.com

Проведено клинико-иммунологическое обследование 120 женщин репродуктивного возраста с кандидозно-микоплазменной инфекцией нижнего отдела урогенитального тракта. Выявленный дисбаланс клинических показателей и нарушений в системе врожденного иммунитета, выраженный в дисфункции нейтрофильных гранулоцитов цервикального секрета, был успешно скорректирован путем включения в комплексную схему лечения ультразвуковых кавитационных воздействий.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, урогенитальный тракт, мукозальный иммунитет, ультразвуковые кавитационные воздействия.

Повышение эффективности терапии воспалительных заболеваний органов малого таза, вызванных микроорганизмами-оппортунистами, — весьма актуальная задача в связи с наблюдающимися в последнее десятилетие стабильно устойчивым ростом заболеваемости, их торпидным течением и склонностью к рецидивированию [1]. Наиболее часто среди заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта регистрируется микст-инфекция (*Candida albicans* + *Ureaplasma urealyticum* + *Mycoplasma hominis*), причем доминирующей составляющей в абсолютных и относительных цифрах являются грибы *C. albicans*. Особенностью их преобладания в микробных сообществах при урогенитальной патологии может являться форма существования в зрелых биопленках, представляющих собой сеть клеток гриба, гиф и псевдогиф, погруженных в образуемую ими полимерную матрицу, затрудняющую элиминацию этих инфекционных агентов [2–4]. Особенности существования и взаимоотношений грибов рода *Candida* и микоплазм с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами сказываются на специфичности клинической картины, влияют на стадийность и длительность заболевания [5].

Поскольку характер и исход заболеваний урогенитального тракта, вызванных оппортунистическими инфекциями, во многом определяются состоянием факторов локальной антимикробной защиты, актуален поиск средств и методов, способных в комплексе с этиотропной терапией разрешить клинические признаки заболевания и нормализовать локальные иммунные нарушения [2–5]. Исследования клеточных и гуморальных факторов местного иммунитета в секрете репродуктивного тракта женщин, проведенные авторами ранее, свидетельствуют о выраженных нарушениях антимикробной защиты слизистых оболочек при кандидозно-микоплазменной инфекции (КМИ) [4, 6]. Недостаточная эффективность антибактериальной терапии, длительные и

неоднократные курсы лечения способствуют еще большему угнетению факторов местного иммунитета [7].

Клинические и экспериментальные исследования последнего десятилетия свидетельствуют о возможности модуляции иммунных реакций организма при воздействии на него физиотерапевтических агентов [8, 9] и вероятности повышения эффективности лечения хронического урогенитального микоплазмоза и вульвовагинального кандидоза. С этой точки зрения заслуживает внимания оценка влияния ультразвуковых (УЗ) кавитационных воздействий (УЗКВ) на факторы врожденного иммунитета репродуктивного тракта при лечении урогенитальных микст-инфекций [10]. УЗКВ, в частности орошение воспалительного очага ультразвуковым раствором, с успехом применяются на протяжении многих лет для лечения воспалительных заболеваний урогенитального тракта и могут выступать в роли средства нормализации локальных иммунных факторов. Установлено, что данный физиотерапевтический агент влияет практически на все составляющие патологического процесса: клеточный, гуморальный, тканевый и органнй, оказывая местное неспецифическое воздействие на факторы колонизационной резистентности репродуктивного тракта [11]. Низкочастотный УЗ создает переменное звуковое давление, акустические течения, способствующие макроочистке слизистых оболочек. Происходят микромассаж, повышение проницаемости клеточных мембран, улучшение микроциркуляции тканей и снижение активности воспалительного процесса [12]. Кроме того, воздействие УЗ сопровождается образованием перекисей, действующих бактерицидно. Все перечисленное делает возможным применение УЗ в комплексной терапии урогенитальных инфекций [13], что подтверждено рядом публикаций [12, 14]. Немаловажно и то, что воздействие УЗ низкой частоты позволяет направленно корректировать не только клинические показатели пациенток, но и локомоторные нарушения нейтрофилов – клеток, доминирующих в секретах репродуктивного тракта и являющихся индикаторами локального воспалительного процесса. В связи с изложенным мы поставили перед собой цель изучить влияние локальной УЗКВ ультразвуковым физиологическим раствором на клиническое течение и состояние антимикробной защиты цервикального канала у женщин с сочетанной КМИ.

Для достижения поставленной цели проведено краткосрочное, проспективное, простое исследование, в которое были включены 120 пациенток в возрасте от 19 до 39 лет. У них методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем АмплиСенс производства ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва) выявлена сочетанная КМИ (*U. urealyticum* + *M. hominis*). Наличие грибов рода *Candida* подтверждено культуральным методом с посевом на среду Сабуро и проведением проростковой пробы.

Пациентки дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), основами законодательства Российской Федерации «Об

охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (приказ МЗ РФ от 19.07.03 №266; приказ Росздравнадзора от 17.10.06 №2325-Пр/06). Материалом для исследования служил секрет цервикального канала. Исследовали качественный и количественный состав лейкоцитов в цервикальной слизи, абсолютное и относительное содержание жизнеспособных клеток. При оценке функциональной активности нейтрофилов слизи изучали их фагоцитарную и лизосомальную активность методом И.С. Фрейдлина; кислородозависимый метаболизм и функциональный резерв в НСТ-тесте исследовали методом А.Н. Маянского. Для исключения сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), всем женщинам было проведено бактериологическое исследование на наличие гонококков и трихомонад согласно методическим рекомендациям МЗ РФ «Стандартизация медицинской помощи больным гонококковой инфекцией» (Приказ от 28.02.05 №176) и положению МЗ РФ «О мерах по предупреждению распространения заболеваний, передающихся половым путем (Приказ от 30.07.01 №291).

Диагностика урогенитальных микоплазм проводилась по медицинской технологии ФС №2010/007 «Показания и тактика терапии пациентов с урогенитальной микоплазменной инфекцией в зависимости от генетической вариабельности генитальных микоплазм», рекомендованной Уральским НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (Екатеринбург); титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл считался диагностически значимым. Культуральной диагностике предшествовало бактериоскопическое исследование материала из заднего свода влагалища и цервикального канала. Микроскопии подвергались мазки, окрашенные по Граму и метиленовым синим. Грибы рода *Candida* выявляли с использованием среды Сабуро и 5% кровяного агара. Диагностически значимой считалась концентрация грибов рода *Candida* $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Клинико-anamnestическое исследование включало в себя сбор жалоб, изучение анамнеза, клинический осмотр, оценку субъективных и объективных симптомов, длительности заболевания, частоты рецидивов; применялись также лабораторные и инструментальные методы. При обследовании мочеполювых органов оценивали наличие гиперемии и отечности в области влагалища, вульвы, наружного отверстия уретры, перианальной области, задней спайки влагалища, наличие свободных выделений, их цвет, характер.

В качестве источника УЗКВ использовали аппарат Фотек серии АК100 (регистрационное удостоверение №ФСР 2009/05431 от 09.03.10, Екатеринбург), генерирующий УЗ воздействия с частотой акустических колебаний при про-



Рис. 1. Процедура УЗКВ в условиях поликлинического отделения

ведении терапевтических мероприятий 25 кГц. Курс лечения состоял из 10 ежедневных процедур длительностью 10 мин. Сеансы проводились в амбулаторных условиях в специально оборудованном для физиотерапевтических процедур кабинете с помощью специальной насадки. Во время процедуры пациентка лежала в гинекологическом кресле или на кушетке на спине; ноги согнуты в тазобедренных суставах и разведены (рис. 1).

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0; вычисляли среднее арифметическое и стандартную ошибку. О достоверности различий средних величин судили, применяя непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

В зависимости от метода лечения (с применением УЗКВ или без такового) 120 женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, ассоциированными с генитальными микоплазмами (*U. urealyticum* + *M. hominis*) и грибами рода *Candida*, были разделены по принципу адаптивной рандомизации на 2 группы, сопоставимые по возрасту (средний возраст – $27,00 \pm 2,55$ года), отсутствию соматической патологии, клиническим проявлениям. 1-ю группу (стандартная терапия) составили 60 женщин, получавших этиотропную терапию: джозамицин – по 500 мг 2 раза в сутки, дифлюкан – по 150 мг однократно. Во 2-ю группу (стандартная терапия + УЗКВ) вошли 60 пациенток, которым наряду с базисными методами были предложены орошения шейки матки ультразвуковым физиологическим раствором. Шейка матки выбрана как точка приложения УЗКВ, поскольку именно она, по мнению абсолютного большинства авторов, является местом наибольшей иммунологической активности и наиболее частой локализации возбудителей воспалительных заболеваний урогенитального тракта [13, 14]. Группа сравнения была представлена 50 женщинами в возрасте от 17 до 35 лет, отобранными при профилактических осмотрах и не имевшими в анамнезе декомпенсированных системных заболеваний, ВИЧ-инфекции, ИППП. Для контроля элиминации возбудителей применяли культуральный метод и ПЦР через 4 и 8 нед после завершения лечения.

Согласно клинико-anamнестическим данным, пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, вызванными уреамикоплазмами и грибами рода *Candida*, беспокоили боли внизу живота (34%), зуд половых органов умеренной интенсивности (98%), рези при мочеиспускании (79%). Патологические выделения (гнойные, мутные и слизистые) имелись у всех инфицированных микоплазмами женщин; количество выделений было умеренным. После окончания лечения с использованием УЗКВ (2-я группа) жалобы предъявляли лишь 2,8% больных; в 1-й группе (только базисное лечение) различные жалобы на момент завершения лечения сохранялись у 22,7% больных.

Во 2-й группе клиническое выздоровление и эрадикация уреамикоплазм наступили в 99,15 % случаев, тогда как в 1-й группе – у 90,23% пациенток. Мы полагаем, что лучший результат во 2-й группе связан с тем, что по мере освобождения организма от патогена появляется возможность активации системы местного иммунитета репродуктивного тракта [12, 15]. Результаты исследования позволяют рассматривать низкочастотную УЗКВ как метод повышения неспецифической резистентности репродуктивного тракта и улучшения клинических прогнозов.

Для оценки иммунологической эффективности изучаемого метода терапии генитальных микоплазмозов, сочетанных

с КМИ нижнего отдела репродуктивного тракта, сравнивали показатели врожденного иммунитета цервикального секрета у больных обеих групп (см. таблицу). До начала терапии у женщин с микоплазменной инфекцией отмечалась дисфункция клеточных факторов местной противомикробной защиты, проявлявшаяся увеличением количества лейкоцитов в цервикальном секрете, повышением количества жизнеспособных нейтрофилов, усилением лизосомальной активности, кислородозависимого метаболизма по НСТ-тесту, снижением функционального резерва, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов слизи. Выявленный дисбаланс в состоянии клеточных факторов местной антимикробной защиты может служить основанием для включения в комплексную терапию микоплазменной инфекции нижнего отдела репродуктивного тракта локальным УЗКВ с учетом параметров воздействия, предложенных производителем аппарата. Анализ влияния разных вариантов терапевтических мероприятий у женщин с хроническим рецидивирующим

вульвовагинальным кандидозом на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов показал, что кавитационная терапия, используемая в комплексном лечении урогенитальной патологии, позитивно влияет как на клинические, так и на иммунопатологические процессы, происходящие во влагалище и шейке матки женщин с уреамикоплазменной инфекцией, способствуя устранению клинического дисбаланса и дисфункций в системе нейтрофильных гранулоцитов. Динамика показателей функциональной активности нейтрофилов представлена на рис. 2.

При включении в схему лечения кавитационных воздействий на шейку матки ультразвуковым физиологическим раствором количество лейкоцитов снизилось с $11,61 \pm 0,59 \cdot 10^9/\text{л}$ до $6,38 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$, количество жизнеспособных нейтрофилов – с $7,61 \pm 0,50$ до $3,92 \pm 0,20\%$; лизосомальная активность нейтрофилов в цервикальном секрете по отношению к показателям до начала терапии уменьшилась с $66,10 \pm 2,39$ до $18,67 \pm 1,30\%$.

Учитывая преобладание в цервикальной слизи нейтрофилов, обеспечивающих микроцидные свойства секрета, мы изучили их бактерицидную функцию по НСТ-тесту. Выявлено, что применение локального УЗКВ способствовало восстановлению активности и интенсивности фагоцитоза. После завершения терапии во 2-й группе активность фагоцитоза составила $52,21 \pm 1,74\%$ и достоверно не отличалась от таковой у здоровых женщин – $53,44 \pm 1,7\%$; аналогичная позитивная динамика определена при изучении активности и интенсивности лизосом нейтрофилов шеечного секрета. У пациенток с генитальной микоплазменной инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта, пролеченных по базисной методике (1-я группа), отмечено нарастание локальных иммунологических расстройств к моменту проведения контрольного исследования (рис. 3).

Сопоставление динамики иммунологических показателей при разных терапевтических схемах позволяет отметить, что после терапии с использованием УЗКВ регистрируются более значимые позитивные изменения функциональной активности нейтрофилов, чем после применения только базисной схемы лечения ($p < 0,05$).

Гуморальные факторы местной противомикробной защиты оценивали по со-

Состояние гуморальных факторов цервикального секрета у женщин с микоплазменной инфекцией при разных способах терапии (M±m)

Показатель	Здоровые женщины (n=50)	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=60)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA, г/л	0,67±0,08	1,99±0,20*	0,91±0,03**	1,81±0,20*	0,65±0,06***
IgG, г/л	3,28±0,30	5,40±0,78*	3,7±0,2**	4,86±0,80*	3,03±0,10***
ИЛ8, пг/мл	0,43±0,11	11,4±3,4*	5,44±0,10**	12,5±3,4*	4,47±0,11***
ИФНγ, пг/мл	0,030±0,003	0,012±0,001*	0,020±0,003**	0,010±0,001*	0,030±0,002***
ИЛ1α, пг/мл	3,31±0,21	0,17±0,03*	2,81±0,22**	0,20±0,05*	3,52±0,21***
ФНОα, пг/мл	19,22±1,53	1,43±0,41*	7,12±1,54**	1,40±0,51*	17,2±1,5***

Примечание. Достоверность различий: * – с группой здоровых, ** – с показателями до лечения, *** – между показателями 2-й группы после лечения и 1-й группы; $p < 0,05$; ИЛ – интерлейкины; ИФНγ – интерферон-γ; ФНОα – фактор некроза опухоли-α.

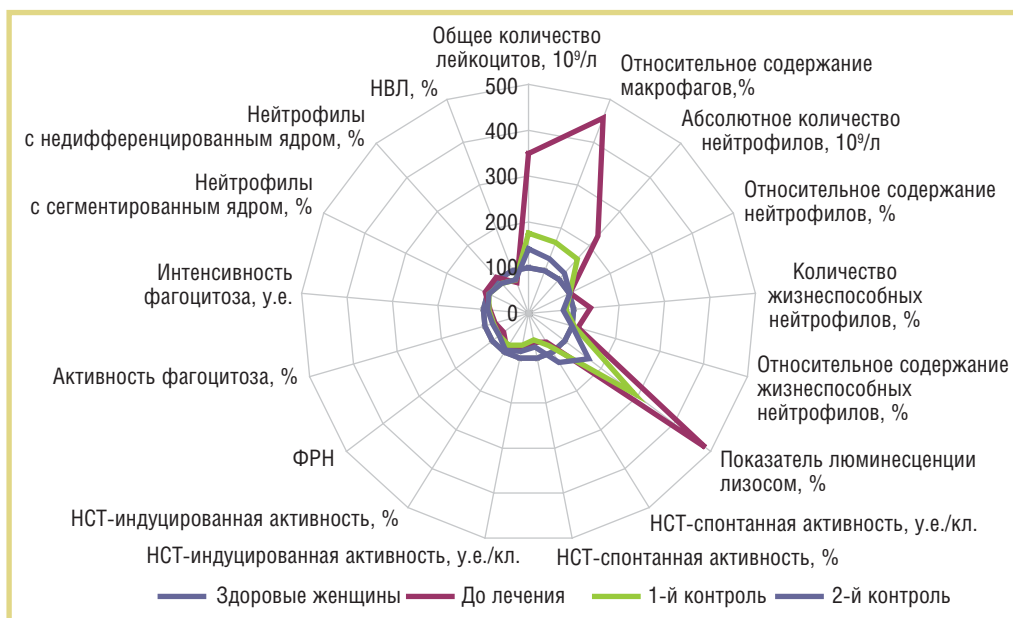


Рис. 2. Динамика показателей цервикального секрета у женщин 1-й группы, пролеченных по стандартной терапевтической схеме ($p < 0,05$); здесь и на рис. 3: НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки; ФРН – функциональный резерв нейтрофилов

держанию в секрете ИЛ1α, ИЛ8, ФНОα, ИФНγ, концентрации IgA, IgM, IgG. Выявленная нами недостаточность в шейном секрете инфицированных женщин ИЛ1α, ФНОα, играющих важнейшую роль в реализации воспалительного ответа, может быть причиной снижения функциональной активности нейтрофилов цервикального секрета. В процессе комплексной УЗ-терапии изучаемые показатели восстанавливались в полном объеме. Повышенная до начала лечения концентрация ИЛ8 после завершения лечения снизилась как в 1-й, так и во 2-й группе, однако в последней процесс позитивных изменений иммунологических и клинических показателей был более выраженным, что, по нашему мнению, связано с нормализацией количества нейтрофилов в очаге воспаления, как раз и повлиявшей на снижение продукции ИЛ8 (см. таблицу).

Данные исследования позволяют заключить, что:

- включение низкочастотного УЗКВ в схему лечения женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела репродуктивного тракта, вызванными уреамикоплазмами и грибами рода *Candida*, способствует устранению значительного числа клинических проявлений;
- благодаря применению УЗКВ при лечении генитального микоплазмоза нормализуются клеточные факторы местной противомикробной защиты цервикального секрета, что проявляется снижением общего количества нейтрофилов, лизосомальной активности, нормализацией их спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности, восстановлением функционального резерва нейтрофилов, повышением активности и интенсивности фагоцитоза этих клеток.

Литература

1. Прилепская В.Н., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии // Гинекология. – 2007; 9 (1): 31–8.
2. Гизингер О.А., Долгушин И.И., Летьева О.И. Факторы местного иммунитета репродуктивной системы у женщин с хламидийной инфекцией // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2005; 4: 65–9.
3. Гизингер О.А., Летьева О.И., Зиганшин О.Р. и др. Влияние индукторов эндогенных интерферонов на антимикробную резистентность при микоплазменной инфекции генитального тракта у женщин. Мат-лы IV Междисциплинарной научно-практ. конф. «Современные методы диагностики, лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем» / Казань, 2010; с. 42–50.
4. Гизингер О.А., Летьева О.И., Зиганшина Т.А. Анализ показателей факторов мукозального иммунитета репродуктивного тракта женщин с хламидийной инфекцией до и после локальной магнитолазерной терапии // Вопр. курортол., физиотер. и леч. физ. культуры. – 2010; 5: 30–3.
5. Долгушин И.И., Гизингер О.А., Летьева О.И. и др. Состояние факторов антимикробной защиты репродуктивного тракта женщин с хламидийной инфекцией до и после терапии с использованием локальных магнитолазерных воздействий // Вестн. восстановит. мед. – 2011; 5 (45): 50–5.

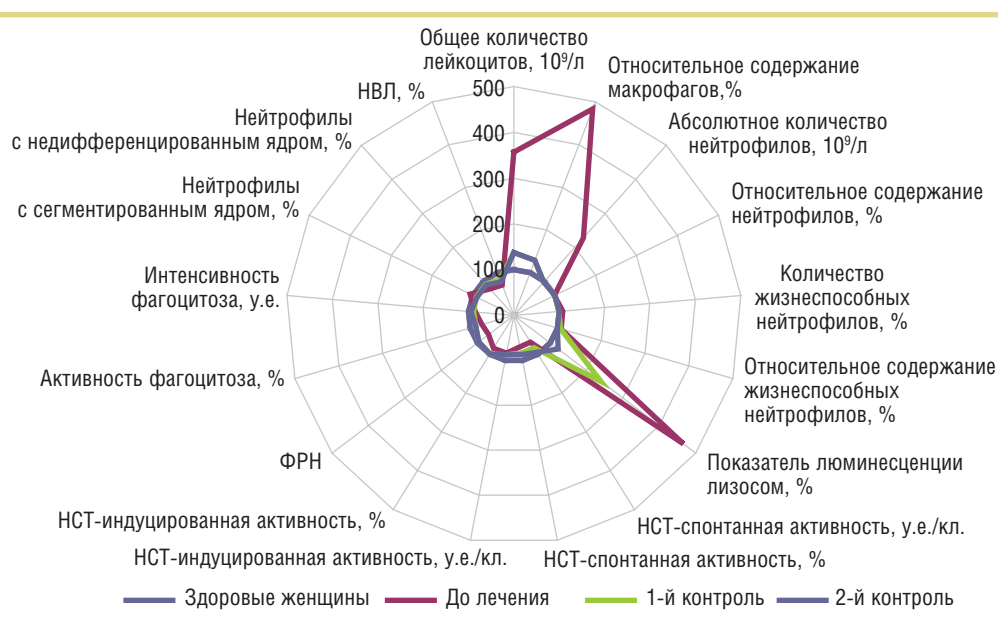


Рис. 3. Динамика показателей цервикального секрета у женщин 2-й группы (стандартная терапия в сочетании с УЗКВ; $p < 0,05$)

6. Гурбатов С.Н., Демин И.Ю., Прончатов-Рубцов Н.В. Использование низкочастотных акустических волн для линейной и нелинейной диагностики медико-биологических сред. Тр. 4-й Науч. конф. по радиофизике / НГТУ, 2004, с. 45–67.

7. Жаворонок И.П., Молчанова А.Ю., Улащик В.С. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот и низкоинтенсивного лазерного излучения на температуру и основной обмен у крыс при системном воспалении // Вопр. курортол. физиотер. и леч. физ. культуры. – 2012; 4: 44–9.

8. Корнеев Ю.А., Коршунов А.П., Погадаев В.И. Медицинская и биологическая физика / М.: Мед. кн.; Н. Новгород: Изд-во НГМА. 2001; 250 с.

9. Макаренко Л.В., Крутова В.А., Гордон К.В. Технологии восстановительной медицины в реабилитации больных с генитальным эндометриозом // Вопр. курортол. физиотер. и леч. физ. культуры – 2012; 3: 26–9.

10. Семенова И.В., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А. и др. Влияние ультразвуковых воздействий на факторы антимикробной резистентности при микоплазменной инфекции генитального тракта у женщин репродуктивного возраста // Вопр. курортол. физиотер. и леч. физ. культуры. – 2011; 2: 23–7.

11. Стругацкий В.М. Физические факторы в акушерстве и гинекологии / М. 2001; 206 с.

12. Улащик В.С. Новые методы физиотерапии и устройства для их применения (по материалам разработок в Беларуси) // Вопр. курортол. физиотер. и леч. физ. культуры. – 2011; 1: 28–32.

13. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестн. РАМН. – 1999; 5: 28–32.

14. Povlsen K., Bjmelius E., Lidbrink P. et al. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovar 2 to nongonococcal urethritis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2002; 21 (2): 97–101.

15. Pereyre S., Sirand-Pugnet P., Beven L. et al. Life on arginine for *Mycoplasma hominis*: clues from its minimal genome and comparison with other human urogenital mycoplasmas // PLoS Genet. – 2009; 5 (10): e1000677.

ULTRASONIC CAVITATION STATE IN THERAPY WOMEN WITH KANDIDOZOMYCOPLASMA INFECTION OF THE GENITAL TRACT

Professor **O. Gizinger**, Doctor of Biological Sciences; **O. Letyeva**, Candidate of Medical Sciences

The clinical immunological study of 120 women in reproductive age with mycoplasma infection of the lower urogenital tract was spent. Low-frequency ultrasonic cavitations successfully corrected the revealed disbalance in system of immunity. Local treatment by Low-frequency ultrasonic cavitations normalizes concentration of neutrophil defensins in cervical secretion as well as the number and function of neutrophils.

Key words: mycoplasma infection, urogenital tract, mucosal immunity, Low-frequency ultrasonic cavitations.