

из практики

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

Проведено клинико-иммунологическое обследование 132 женщин репродуктивного возраста с микоплазменной инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта. Использование иммуномодулятора Лавомакс в их комплексной терапии способствует нормализации клинической картины и устранению выявленного до начала терапии дисбаланса микробиоценоза цервикального канала и влагалища.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, генитальный тракт, микробиоценоз, Лавомакс.

В исследованиях последних десятилетий установлена существенная роль генитальных микоплазм в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта человека. Доказано, что присутствие *Mycoplasma genitalium* облигатного патогенома урогенитального тракта требует обязательного лечения [1, 2]; такие возбудители, как *Ureaplasma urealyticum* и *M. hominis*, относят к условно-патогенным микроорганизмам, причем их выявляемость у женщин с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей, нижнего и верхнего отделов репродуктивного тракта, невынашиванием беременности, внутриутробным инфицированием плода и новорожденного значительно выше, чем в целом в популяции [1–4]. Частота микоплазменной инфекции у декретированного контингента женщин – от 20 до 35% [1, 4, 5]. По данным ряда российских исследователей, более чем у 30% пациенток, страдающих уретритами, циститами, цервицитами, эндометритами, *U. urealyticum* выявляется в качестве этиологического агента в концентрации $>10^4$ КОЕ/мл [2–4]. Частота обнаружения микоплазм у женщин с патологией беременности – 38–42%, а частота осложнений беременности в результате инфицирования уреамикоплазмами – 30–45% [2, 4].

Несмотря на данные доказательной медицины и статистического анализа последствий агрессивных действий уреамикоплазм, у практикующих врачей до сих пор нет единого мнения о степени их опасности. Доказано, что ассоциация микоплазм с другими условно-патогенными микроорганизмами значительно ухудшает течение заболевания и облегчает передачу ВИЧ и других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Кроме того, постоянное наличие высоких концентраций условно-патогенных микроорганизмов в нижних отделах половых органов является фактором риска развития осложнений беременности и воспалительных заболеваний органов мало-

го таза после оперативных вмешательств и инвазивных диагностических манипуляций [3]. Первичный признак данного синдрома — резкое снижение количества лактофлоры вплоть до полного ее исчезновения, а концентрация остальных лактобактерий незначительна и они не способны продуцировать перекись водорода. Уровень облигатных анаэробов повышается в 1000 раз, при этом общее количество микроорганизмов во влагалище достигает 10^{10} – 10^{11} КОЕ/мл [3, 4]. Микроорганизмы, ассоциируемые с бактериальным вагинозом, продуцируют протеазы, способные разрушать коллаген определенных типов в трубных оболочках, и муциназы, которые являются главными элементами защиты нижнего отдела половых путей [2, 3, 5].

Частота развития воспалительных заболеваний урогенитального тракта, а также их исход определяются как распространенностью этиопатогенов и вирулентностью их штаммов, так и состоянием иммунной системы организма [6, 7]. Возможными исходами воспаления могут быть выздоровление, переход заболевания в хроническую форму, формирование кратковременного или длительного носительства инфекции без очевидных клинических проявлений, причем один из факторов, обеспечивающих противоинфекционную защиту урогенитального тракта, — его колонизационная резистентность. Поэтому основная задача терапевтических мероприятий состоит в нормализации факторов антимикробной защиты путем изменения баланса в системе патоген–макроорганизм в желательную для пациента сторону.

Поскольку в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта важнейшую роль играют нарушения в системе иммунитета, вполне возможно, что разные формы иммунной недостаточности предшествуют как системному, так и локальному воспалительному процессу или же являются его следствием. Иммунная недостаточность возникает, если патологический вариант иммунного ответа становится устойчивым и, более того, его подкрепляет определенный морфологический компонент [2, 7, 8]. В такой ситуации, как правило, из-за факторов естественной резистентности формируется дисбаланс системы иммунореактивности, часто возникают нарушения клеточного метаболизма, страдают функции клеточных монооксидаз, нарушаются процессы, обеспечивающие бактерицидность и фагоцитоз нейтрофильных гранулоцитов. Эти процессы способствуют активации микоплазм и условно-патогенных микроорганизмов при наличии дисбаланса в иммунном статусе организма хозяина.

Нельзя не учитывать физиологические основы жизнедеятельности микоплазм. Их характерная черта — способность длительно персистировать на мембране эпителиоцитов хозяина, оказывая цитотоксическое действие на лимфоциты и подавляя их пролиферацию [7]. Вызванный микроорганизмами хронический воспалительный процесс дестабилизирует иммунную систему, что проявляется снижением уровня интерферона (ИФН), угнетением функциональной активности нейтрофилов и функций естественных киллеров [9]. Поэтому терапию микоплазменной инфекции следует строить, исходя из особенностей биологии возбудителя и характера иммунных реакций организма на его присутствие.

Хотя эффективность антибактериальных препаратов в терапии урогенитальных микоплазмозов доказана, следствием их использования является угнетение факторов микрофлоры и ряда функций локальной антимикробной защиты, что проявляется снижением ИФН-статуса. Это диктует необходимость включения в курс терапевтических мероприятий индукторов эндогенных ИФН. Нашей целью было провести мониторинг микробиологических изменений с оценкой кли-

нической эффективности индуктора эндогенных ИФН — препарата Лавомакс (тилорон), таблетки, покрытые оболочкой, — в комплексной терапии микоплазменной инфекции нижнего отдела репродуктивного тракта.

Для реализации данной цели в 2012 г. проведено клинико-микробиологическое открытое простое исследование влияния индуктора эндогенных ИФН — препарата Лавомакс, таблетки, покрытые оболочкой, — на состояние факторов колонизационной резистентности репродуктивного тракта у 132 женщин от 19 до 40 лет. При постановке диагноза учитывали требования Клинических рекомендаций по ведению больных ИППП и урогенитальными инфекциями (Москва, 2013). ДНК возбудителей (*U. urealyticum* и *M. hominis*) выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем производства Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (ЦНИИЭ) Роспотребнадзора (Москва). Экстракция нуклеиновых кислот для последующих ПЦР-исследований производилась с использованием набора серии ДНК-сорб производства ЦНИИЭ. Кроме того, у всех пациенток определяли количество этих возбудителей с помощью тест-системы Микоплазма-Дуо; титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл считался диагностически значимым. Средний возраст инфицированных женщин составил $27,21 \pm 2,08$ года. В исследование включили также 50 женщин без соматической и урогенитальной патологии в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст — $29,52 \pm 0,91$ года).

План обследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, 2000) с учетом разъясняющего примечания п. 29, одобренного Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002). Пациентки дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации ВМА от 2002 г., Основами законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан», Приказом Минздрава России от 19.06.03 №266 «Об утверждении правил проведения клинической практики в РФ», Приказом Росздравнадзора от 17.10.06 №2325-Пр/06. Критерии включения в исследование: обнаружение *U. urealyticum* и *M. hominis* в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл; наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса. Критериями исключения из исследования были: несогласие пациенток на участие в исследовании; инфицирование женщин ВИЧ, вирусом папилломы человека, герпес-вирусами, сифилисом, вирусами гепатита В и С и другими ИППП; наличие у больной документально подтвержденного сопутствующего заболевания или состояния, способного повлиять на итоги лечебного процесса и (или) ограничивающего приверженность пациенток терапии (деменция, психоневрологические заболевания, наркомания, алкоголизм).

Использованный при проведении исследования препарат Лавомакс (тилорон) относится к группе иммуномодуляторов и является индуктором эндогенных ИФН α , ИФН β , ИФН γ , что определяет спектр его биологической активности. Учитывали, что даже его однократное введение приводит к длительной продукции ИФН в терапевтической дозе, усиливает их клеточный синтез при отсутствии антигенной активности. Для выбора иммуномодулятора было немаловажно то, что использование тилорона ранее не приводило к его кумуляции в организме; он не дает пирогенных, аллергенных, мутагенных, тератогенных, эмбриотоксических, канцерогенных эффектов и, что особенно важно, не обладает способностью к индукции аутоиммунных процессов. При использовании в терапевтических дозах Лавомакс хорошо сочетался с традиционными средствами этиотропной терапии, применяемыми для лечения урогени-

тальных инфекций. При его выборе учитывались следующие его преимущества: быстрое проникновение в кровь; низкий уровень связывания с белками сыворотки; высокая биодоступность в органах, тканях, биологических жидкостях организма. Доказанная ранее иммунологическая безопасность препарата позволяет назначать его по клиническим показаниям.

Женщины с уреамикоплазменной инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта были подразделены на группы. В 1-ю группу вошли 72 женщины с уреамикоплазмами в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл; в комплекс терапевтических мероприятий в этой группе был включен препарат Лавомакс (тилорон) после консультаций женщин у иммунолога и проведения комплекса иммунологических исследований, результаты которых делали обоснованным применение у них данной схемы терапии. Пациентки получали препарат Лавомакс по 0,125 г в течение 2 дней, затем — с интервалом в 48 ч — по 0,125 г в течение 10 дней на фоне стандартной терапии уреамикоплазменной инфекции препаратом джозамицин. Женщины 2-й группы (n=60) получали только стандартную антибактериальную терапию препаратом джозамицин. Все пациентки проходили обследование, включавшее в себя бимануальный осмотр, микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, цитологическое исследование, оценку микробиоценоза нижнего отдела репродуктивного тракта. При обследовании мочеполювых органов оценивалось состояние слизистой оболочки и кожи преддверия влагалища, влагалища и шейки матки, наружного отверстия уретры, перианальной области; обращали внимание на наличие свободных выделений, их цвет, характер. В 78% случаев преобладало подострое, торпидное течение заболевания. Для исключения возможных противопоказаний к применению препарата всем больным проводили расширенную кольпоскопию и цитологическое исследование мазков отпечатков, осуществляли ультразвуковое сканирование органов малого таза. Все пациентки прошли микробиологическое исследование на наличие гонореи согласно подпрограмме Минздравсоцразвития России от 10.05.11 «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем».

Микроскопии подвергались нативные, а также окрашенные по Граму и метиленовым синим мазки соскобов влагалища и цервикального канала. Выделенные культуры микроорганизмов идентифицировали по морфологическим, культуральным и биохимическим признакам (каталазный тест). В лаборатории

производился посев по методу Lindsey (1982). На кровяном, солевом агаре определяли стафилококки, энтерококки, коринебактерии. На 5% кровяном агаре и среде Сабуро подсчитывали колонии дрожжеподобных грибов. Диагностическом считался титр $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Для определения бифидофлоры использовали среду Блаурокка, лактобактерии выявляли на среде МРС. Посев производился из разведения 10^{-2} – 10^{-3} – 10^{-5} – 10^{-6} . Микроорганизмы идентифицировали на тест-системах Lachema (Брно, Чешская Республика), Micro-La-test, Strepto-test, Entero-test 1,2. Для учета результатов использовали баканализатор IEMS. С целью подтверждения этиологической роли грибов рода *Candida* в патологическом процессе проводили культуральное исследование с последующей идентификацией грибов путем проведения проростковой пробы и теста ассимиляции углеводов. Проростковая проба основана на способности *C. albicans* к образованию герминативных трубок — предшественников истинных гиф, тест ассимиляции углеводов — на том, что каждый вид грибов *Candida* использует в качестве питательной среды определенный вид сахаров. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ SPSS for Windows 13.0. Для анализа нормальности распределения данных применяли критерий Шапиро—Уилкса, для проверки статистических гипотез в группах — критерий Манна—Уитни. В соответствии с общепринятой практикой статистических оценок уровень $p < 0,05$ был признан приемлемой границей статистической значимости (вероятность различия — $> 95\%$). Для вычисления относительного вклада клинических признаков в развитие исследуемой патологии и оценки эффективности применения терапевтических мероприятий использовали критерий Пирсона χ^2 , односторонний точный критерий Фишера.

Анализ жалоб, предъявляемых пациентками, выявил наличие у всех женщин жалоб на зуд и жжение слизистых оболочек уретры и влагалища; 88 обследованных отмечали сочетание зуда и жжения, 66 — дискомфорт в области наружных половых органов, 38 — зуд и болезненность при мочеиспускании. Белые творожистые выделения выявлены у 66 женщин, сливкообразные — у 23, слизисто-белые — у 19, слизисто-желтоватые — у 15, выделений с кислым запахом, усиливающихся перед менструацией — у 53. Из клинических признаков наиболее часто встречался цервицит — у 39 женщин с гиперемией слизистой оболочки влагалища и цервикального канала.

Результаты нашего исследования подтвердили мнение большинства исследователей, занимающихся данной проблемой: микоплазменная инфекция редко встречается в монокультурах, и довольно часто является ассоциированной с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [1, 2]. У 49 пациенток, включенных в исследование, отмечены явления бактериального вагиноза (выраженная адгезия микроорганизмов к клеткам влагалищного эпителия, положительный аминный тест, гомогенные сливкообразные выделения), что свидетельствует о выраженных нарушениях в микробиоценозе нижнего отде-

Средний титр микроорганизмов в цервикальном канале у здоровых женщин и больных с микоплазменной инфекцией нижнего отдела мочеполювого тракта до и после лечения; КОЕ/мл (M±m)

Микроорганизм	Здоровые (n=50)	1-я группа (стандартная терапия+Лавомакс; n=72)		2-я группа (стандартная терапия; n=60)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>S. epidermidis</i>	0,02±0,01	5,42±3,10*	0,53±0,12**	5,32±3,14*	1,91±0,06***
<i>S. saprophyticus</i>	0,02±0,01	3,57±1,98*	0,12±0,08**	3,51±1,77*	2,84±1,20***
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,01±0,00	67,80±6,01*	0,04±0,01**	66,84±6,06*	0,85±0,20***
<i>E. coli</i>	0,01±0,00	12,40±9,34*	0,01±0,09**	11,90±9,25*	2,48±1,10***
<i>Enterococcus spp.</i>	0	0,34±0,11*	0,01±0,07**	0,32±0,12*	2,19±1,50***
<i>E. durans</i>	0,01±0,00	4,98±6,21*	0,05±0,00**	4,98±6,21*	0,79±0,30***
<i>Streptococcus spp.</i>	0,01±0,00	0,39±0,31*	0,13±0,10**	0,39±0,31*	2,98±1,10***
<i>C. albicans</i>	0	1,97±0,45*	0,56±0,20**	1,93±0,41*	97,2±2,90***

Примечание. Достоверность различий при $p < 0,05$: * — с группой здоровых женщин; ** — со 2-й группой; *** — с 1-й группой.

ла репродуктивного тракта и, как следствие данного процесса, о нарушении его колонизационной резистентности.

Согласно результатам бактериологического исследования содержимого цервикального канала у женщин с уреамикоплазменной инфекцией, проведенного до начала терапевти-

ческих мероприятий, в микробном пейзаже шейки матки преобладали *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus saprofiticus* в количестве 10^5 – 10^6 КОЕ/мл, *C. albicans* – 10^5 КОЕ/мл. Лакто- и бифидобактерии либо отсутствовали, либо их титр не превышал 10^3 КОЕ/мл.

Клинические и микробиологические данные оценивали сразу после окончания курса лечения и через 1,5 мес. К моменту контрольных исследований количество выделений у женщин обеих групп достоверно уменьшилось ($p < 0,05$; $p = 0,001$), однако наблюдение в динамике и оценка субъективных симптомов при лечении по стандартной методике и при использовании комплексной терапии выявили достоверные различия между группами ($p < 0,05$). В группе пациентов, пролеченных с использованием препарата Лавомакс, через 1 нед после окончания терапии отмечены разрешение симптомов воспаления, снижение роста условно-патогенной флоры. Что касается лакто- и бифидобактерий, наметилась тенденция к повышению их среднего титра. В группе женщин, лечившихся по базисной схеме, у 16 пациенток сохранялись умеренная гиперемия слизистой оболочки шейки матки и патологические выделения. Кроме того, у них количество условно-патогенной микрофлоры не менялось, оставаясь достоверно повышенным, лакто-, бифидобактерии не обнаруживались. При контрольном обследовании, проведенном через 1 нед и через 1,5 мес после завершения лечения, в группе пациенток, получавших тилорон (препарат Лавомакс), содержание лактобактерий достигало 10^6 КОЕ/мл и выше, а количество условно-патогенной флоры не превышало 10^3 КОЕ/мл. В группе больных, пролеченных по базисной схеме, микрофлора была представлена *S. saprofiticus*, *S. aureus*, *Klebsiella*, *Mobiluncus* в титрах $>10^4$ – 10^5 КОЕ/мл, лактобактерии, бифидобактерии находились в титре $\leq 10^3$ КОЕ/мл. Ряд микробиологических показателей представлен в таблице.

При контрольном обследовании в группе женщин, получавших тилорон, микоплазмы



Рис. 1. Динамика показателей функции нейтрофильных гранулоцитов вагинального секрета при стандартной терапии (* $p < 0,05$); здесь и на рис. 2: НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки; НСТ – нейтрофильный тетразолий; ФРН – функциональный резерв нейтрофилов



Рис. 2. Динамика показателей функции нейтрофильных гранулоцитов вагинального секрета при стандартной терапии и терапии препаратом Лавомакс (* $p < 0,05$)

были выявлены в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл всего у 2 (2,7%) пациенток; в группе пациенток, лечившихся по базисной схеме, микоплазмы обнаружены в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл у 5 (8,3%).

Результаты исследования показали, что прием препарата Лавомакс (тилорон) способствует более выраженной нормализации микрофлоры и восстановлению локального иммунного статуса благодаря усилению фагоцитарной активности нейтрофилов – основных эффекторов воспалительной реакции. Это, в свою очередь, ведет к образованию нейтрофилами большого количества активных форм O_2 , нитрилов, хлорноватой кислоты, что повышает биоцидные свойства секрета вследствие усиления синтеза эндогенных ИФН нейтрофилами/макрофагами (рис. 1, 2).

Использование индуктора эндогенных ИФН – препарата Лавомакс в комплексной терапии уреамикоплазменной инфекции нижнего отдела репродуктивного тракта позволяет эффективно бороться с этиологическим агентом, опосредованно подавляя рост условно-патогенных микроорганизмов за счет усиления продукции эндогенных ИФН и нормализации факторов колонизационной резистентности генитального тракта.

Литература

1. Гизингер О.А., Летяева О.И., Зиганшин О.Р. и др. Влияние индукторов эндогенных интерферонов на антимикробную резистентность при микоплазменной инфекции генитального тракта у женщин // Материалы IV Междисциплинарной научно-практической конференции «Современные методы диагностики, лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем». – Казань. 2011; с. 42–50.
2. Гизингер О.А., Летяева О.И., Иванова С.В. Состояние микробиоценоза шейки матки после применения иммуномодулирующей терапии в составе комплексных методов лечения при проведении реабилитации женщин с нарушениями репродуктивной функции на прегравидарном этапе // Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка. Мат-лы научно-практ. конф. – Екатеринбург, 2012; с. 18–9.
3. Акушерство и гинекология. Клинико-рекомендации. Под ред. В.И. Кулакова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 560 с.
4. Кубанова А.А., Рахматуллина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинико-рекомендации // Вестн. дерматол. и венерол. – 2009; 3: 65–72.
5. Летяева О.И., Гизингер О.А., Шолонина Т.Г. Тилорон как фактор повышения антимикробной резистентности генитального тракта женщин с микоплазменной инфекцией // Вестн. уральской мед. академич. науки. – 2011; 2/2 (35): 39–40.
6. Молочков В.А., Иванов О.Л., Чеботарев В.В. Урогенитальные заболевания, ассоциированные с генитальными микоплазмами. Инфекции, передаваемые половым путем: клиника, диагностика, лечение / М., 2006; 435–51.
7. Савичева, А.М., Баишакова М.А. Генитальные микоплазмы и вызываемая ими патология // Лечащий врач. – 2008; 10: 11–6.
8. Фомичева Е.Н., Зарубина Е.Н., Минаев В.И. и др. Роль уреоплазменной и хламидийной инфекции в акушерской практике // Акуш. и гинекол. – 2007; 2: 55–7.
9. Viscardi R., Hasday J. Role of Ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence // Pediatr. Res. – 2009; 65 (5, Pt 2): 84–90.

IMMUNOMODULATORS IN GYNECOLOGY: EVALUATION OF CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EFFICACY OF THERAPIES IN TREATMENT OF MYCOPLASMA INFECTION OF THE UROGENITAL TRACT IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

O. Gizinger, Doctor of Biological Sciences; **O. Letyaeva**, Candidate of Medical Sciences South Ural State University, Chelyabinsk

A clinical and immunological study of 132 women of reproductive age with mycoplasma infection of the lower reproductive tract. Using Tilorone immunomodulator in adjuvant therapy of mycoplasma infection of the lower genital tract contributes to the normalization of the clinical picture and redress the imbalance microbiocenosis cervix and vagina, identified prior to initiating therapy.

Key words: mycoplasmal infection, genital tract, microbiocenosis, tiloron