

ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

О. Летяева, доктор медицинских наук, профессор,
О. Зиганшин, доктор медицинских наук,
О. Абрамовских, доктор медицинских наук, профессор
Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Челябинск
E-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

Проведено клинико-микробиологическое и иммунологическое обследование 63 женщин репродуктивного возраста с хроническим воспалительным процессом нижнего отдела репродуктивной системы, вызванным условно-патогенными микроорганизмами. Выявленные изменения в системе локального иммунитета и дисбиотические нарушения были успешно устранены методом ультразвуковой кавитации.

Ключевые слова: дерматовенерология, гинекология, микоплазменная инфекция, бактериальный вагиноз, воспалительный процесс репродуктивной системы, ультразвуковые кавитационные воздействия.

В настоящее время прослеживается четкая тенденция к изменению не только этиологии инфекционных заболеваний, в развитии которых ведущую роль все чаще играют условно-патогенные микроорганизмы, но и к значительной реверсии клинических признаков этих заболеваний — мягкое клиническое течение сочетается с поражением восходящих отделов мочеполового тракта, встречаются случаи осложненного течения с формированием комплекса патологических симптомов и (или) синдромов [1, 2]. Ряд патологических состояний, ведущих к снижению функции иммунной системы, способствуют активации условно-патогенной флоры, в частности облигатных и факультативных анаэробов, способных покидать естественные биотопы, проникать через тканевые барьеры во внутреннюю среду макроорганизма, колонизировать ее, провоцируя воспалительные процессы разной локализации и степени тяжести [3, 4].

Согласно разработанной около 20 лет назад концепции формирования биологической пленки, она представляет собой особую экосистему, обеспечивающую жизнеспособность и сохранение составляющих ее видов микроорганизмов, повышение их общей популяционной устойчивости [5–7]. Микроорганизмы биопленки, не изменяя своей индивидуальной чувствительности, лучше выживают в условиях воздействия антибактериальных препаратов, проявляют комплексные и неожиданные свойства, важнейшее из которых — защита от других конкурирующих микроорганизмов и вредных внешних факторов. В случае образования в клетках биопленки ферментов, вызывающих деградацию или модификацию антибиотиков, имеет место синергичное действие 2 эффектов, что обеспечивает биопленкам еще большую защиту, особенно от крупных молекул, таких как лизоцим и комплемент [5–8]. По данным большинства исследователей,

именно условно-патогенная микрофлора принимает участие в формировании биопленок, что принципиально меняет подход к диагностике и терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с данными микроорганизмами [8–10].

Известно, что микроорганизмы семейства *Mycoplasma-taceae* занимают одно из ведущих мест среди возбудителей воспалительных заболеваний урогенитального тракта. В 2000 г. геном *Ureaplasma* spp. был полностью секвенирован; установлено, что он отличается пластичностью, обладает хорошими адаптивными свойствами. Ген *mba* (*multiple-banded antigen*), продуктом синтеза которого является мембранный белок МВА, обладает выраженными антигенными свойствами, что определяет патогенный потенциал и обуславливает высокую изменчивость генетических и фенотипических свойств *Ureaplasma* spp., в частности уклонение от иммунного ответа и длительное латентное существование.

Генетическая вариабельность 5'-отрезка гена *mba U. parvum* может обуславливать разное клиническое течение воспалительных заболеваний мочеполовой системы [10]. Однако реализация патогенных свойств *U. parvum* может состояться только при несостоятельности локальной иммунологической защиты или в составе микробных ассоциаций, наиболее частыми представителями которых являются анаэробные микроорганизмы, такие как *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [3, 7, 10].

Описаны 3 варианта *G. vaginalis*, 2 из которых продуцируют сиалидазу. *A. vaginae* часто проявляет устойчивость к метронидазолу, а отсутствие адекватной диагностики, приводит к неэффективности терапии.

По данным J. Patterson и соавт., наличие биопленки при бактериальном вагинозе (БВ) может иметь решающее значение для патогенеза этого заболевания. Авторы показали наличие биопленки у 90% пациенток с БВ, в то время как в отсутствие БВ — только у 10%. Биопленки при БВ плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища, имеют высокую степень организации, а *G. vaginalis* составляли от 60 до 90% массы биопленки [5]. Данные С. Bradshaw и соавт. также свидетельствуют о наличии биопленки у пациентов с БВ; концентрация некоторых микроорганизмов в биопленке может достигать 10^{11} КОЕ/мл [12].

Очевидно, что наиболее вероятная причина рецидивов воспалительных процессов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, — не только нарушение локальной противомикробной защиты, но и формирование биопленок, делающих микроорганизмы практически неуязвимыми для иммунной системы организма [1, 7, 11–14].

Поэтому, когда речь идет о хроническом рецидивирующем течении воспалительного процесса, вызванного условно-патогенной микрофлорой, исход терапии во многом зависит от восстановления локальных защитных сил и воздействия на биопленку [11–16]. В этом случае одним из весьма перспективных направлений терапии является ультразвуковая кавитация (УЗК) — метод, позволяющий не только механически разрушить биопленку, но и активировать защитные силы организма. По мнению Н.В. Башмаковой и соавт., бактерицидные эффекты УЗК обусловлены как повреждающим действием ультразвуковых волн на клеточную мембрану микроорганизмов, разрывом ее оболочки, набуханием и последующим разрушением, так и окислительным действием активных форм кислорода [15]. В ряде исследований показано, что УЗК способствует усилению

репаративных процессов, перестройке внутриклеточных молекулярных комплексов, сопровождающейся повышением активности ферментов, увеличением проницаемости мембраны клетки, выходом из нее биологически активных веществ, изменением ее чувствительности к лекарственным веществам. Данный механизм имеет принципиальное значение, поскольку объясняет терапевтический эффект сочетания струйного мелкодисперсного орошения слизистой оболочки влагалища раствором с определенным набором бактерицидных или иммуностимулирующих свойств УЗК [13–15].

Поскольку основной воспалительный процесс развивается на уровне вагинального биотопа, особое внимание привлекают методы локальной коррекции. В эксперименте нами показано отсутствие системного воздействия УЗК на организм [11].

Нашей задачей было оценить клинко-иммунологическую, микробиологическую эффективность и обоснованность применения УЗК в комплексной терапии женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, ассоциированными с условно-патогенными микроорганизмами.

Были обследованы 63 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 36 лет, средний возраст — $28,2 \pm 2,6$ года). Исследование было открытым краткосрочным проспективным рандомизированным. План исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра и одобрен локальным этическим комитетом. Все пациентки прошли клиническое обследование: осмотр врачом-дерматовенерологом, микроскопию обзорного мазка, изучение микробиоценоза влагалища с помощью тест-системы «Флороценоз-16», использующейся для видовой идентификации и количественного анализа микрофлоры. Для установления диагноза БВ применялись критерии Amsel (положительный аминный тест; наличие гомогенных выделений, адгезированных на стенках влагалища; $pH \geq 4,5$; наличие «ключевых клеток» в мазке) и критерии Ньюджента; у всех пациенток, вошедших в исследование, критерий Ньюджента составлял >5 ; pH вагинального отделяемого определяли с помощью набора тест-полосок производства компании Premium Diagnostics. Критерием воспалительного процесса было выявление >10 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения в цервикальном канале и влагалище и >5 в уретре.

Критерии включения в исследование: наличие воспалительного процесса, жалоб; выявление микоплазм при отсутствии облигатных патогенов; признаки БВ; репродуктивный возраст; согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: наличие тяжелой соматической патологии; беременность; лактация; наличие ВИЧ, папилломавирусной, герпетической и цитомегаловирусной инфекций, вульвовагинального кандидоза; отсутствие приверженности пациентки лечению; несогласие на участие в исследовании.

Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от вида терапии. Пациентки 1-й группы ($n=29$) получали терапию метронидазолом (0,75% гель, разовая доза — 5,0 г, №5) и джозамицином — по 500 мг 3 раза в день, №10, в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (Москва, 2014); пациенток 2-й группы ($n=34$)

НИЗКОЧАСТОТНАЯ
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ТЕРАПИЯ
В АКУШЕРСТВЕ
И ГИНЕКОЛОГИИ

ФОТЕК АК101

КАВИТАЦИОННЫЙ
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
АППАРАТ

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы

Лечение и профилактика острого эндометрита после родов, аборта, выкидыша

«Экспресс-санация» половых путей перед оперативными вмешательствами

Обработка раневой поверхности после хирургических вмешательств

Активная санация нагноившихся послеоперационных швов



Санация влагалища и шейки матки кавитированными лекарственными растворами при кольпите



Шейка матки до обработки



Воздействие направленной кавитационной струей



Шейка матки через сутки после обработки



Местная санация полости матки за счет кавитационного распыления растворов при эндометрите.



Ультразвуковая обработка гнойной раны передней брюшной стенки

дополнительно лечили УЗК с орошением слизистой оболочки влагалища физиологическим раствором температуры 35°C в течение 10 мин (на курс – 6 процедур). В качестве источника УЗК был использован аппарат «ФОТЕК» серии АК100 (Екатеринбург, Россия). Группы пациенток были сопоставимы по возрасту и клинико-anamnestическим данным. Критериями эффективности терапии являлись отсутствие жалоб, разрешение клинических симптомов, отсутствие лабораторных признаков БВ, увеличение количества лактобактерий и снижение количества условно-патогенной микрофлоры.

Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с применением программы Statistica 6,0.

Все пациентки при первичном осмотре предъявляли жалобы на периодически возникающие патологические выделения, сопровождающиеся неприятным запахом. У 30 (47,6%) женщин наблюдался зуд наружных половых органов умеренной интенсивности. 32 (50,7%) отмечали дискомфорт при мочеиспускании, 21 (33,3%) испытывала неприятные и болезненные ощущения при половом акте. Частота рецидивов в течение года составила у 16 больных 4 раза в год, у 20 – 3, у 27 – 2. Обострение процесса у 29 (46,03%) женщин было связано с менструальным циклом, у 12 (19,04%) – с особенностями полового поведения (оро- аногенитальные незащищенные половые контакты); 48 (76,2%) пациенток активно использовали влагалищные спринцевания, гигиенические процедуры с применением мыла, перманганата калия, пищевой соды; 50 (79,3%) неоднократно принимали курс антибактериальных препаратов, в том числе – без назначения врача.

Клинический осмотр выявил у всех пациенток умеренное количество влагалищных выделений, как правило, – серовато-желтого цвета, адгезированных на стенках влагалища; у 85,7% женщин отмечались отечность наружного отверстия цервикального канала, незначительное количество слизисто-гнойных или слизистых выделений, у 33,3% – умеренная отечность губок уретры и пастозность передней стенки при пальпации. При рН-метрии вагинального отделяемого до начала терапии у всех женщин обнаружено повышение рН – 5,2±0,3. При микроскопии обзорного мазка среднее число лейкоцитов во влагалище составило 12,3±2,2; у всех пациенток выявлено угнетение лактофлоры.

Качественная оценка состава вагинальной микрофлоры при исследовании методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени дала следующие результаты: *A. vaginae* идентифицированы у 35 (55,5%) пациенток, *G. vaginalis* – у 40 (63,5%), у 34 (53,9%) выявлен *Mobiluncus*; у 39 (61,9%) женщин лактобактерии не определялись, у 24 (38,1%) их средний титр составил 2,21 lg.

На 1-м контрольном визите через 1 мес после окончания терапии в 1-й группе признаки воспалительного процесса выявлены у 3 (10,3%) женщин, во 2-й группе – у 1 (2,9%). При осмотре оказалось, что у пациенток 1-й группы выделения имели творожистый вид, слизистая оболочка влагалища и шейки матки была умеренно отечной, гиперемированной, при микроскопии выявлены грибы рода *Candida*. При рН-метрии вагинального отделяемого среднее значение рН в 1-й группе составило 5,1±0,2, во 2-й – 4,5±0,21. При микроскопическом исследовании «ключевые клетки» выявлены у 4 (13,8%) пациенток 1-й группы, среднее число лейкоцитов составило 15,4±3,2; во 2-й группе клинико-лабораторными признаками воспалительного процесса, обнаруженными у 1 женщины, были слизистые выделения и повышение числа лейкоцитов до 12 в поле зрения, однако микоплазмы и иные

условно-патогенные микроорганизмы или облигатные патогены не выявлены.

По данным анализа микробиоты влагалища у пациенток 1-й группы, *A. vaginae* были у 4 (13,7%) женщин, *G. vaginalis* – у 7 (24,1%), средний титр лактобактерий составил 2,23 lg; во 2-й группе эти показатели составили соответственно 2 (5,8%); 2 (5,85%) и 4,11 lg (различия достоверны при $p \leq 0,05$). Что касается таких микроорганизмов, как пептострептококки, эубактерии, условно-патогенные энтеробактерии, стрептококки, то статистически значимых различий между группами не было.

Контрольное исследование, проведенное через 6 мес, выявило 1 рецидив воспалительного процесса в 1-й группе за истекший период у 3 (10,3%) женщин, 2 рецидива – у 2 (6,9%). Микробиологическое исследование установило наличие *A. vaginae* у 5 (17,2%) пациенток, *G. vaginalis* – у 8 (27,5%); средний титр лактобактерий составил 3,11 lg. Во 2-й группе 1 рецидив за 6 мес выявлен у 2 (5,9%) женщин; у этих же пациенток при микробиологическом скрининге обнаружены *G. vaginalis*; микроскопия обзорного мазка выявила «ключевые клетки»; среднее число лейкоцитов составило $10,7 \pm 2,3$; *A. vaginae*, *Mobiluncus* spp. не выявлены. У остальных пациенток рецидивов зарегистрировано не было, состояние микробиоценоза вагинального биотопа соответствовало нормоценозу, средний титр лактобактерий составил 6,8 lg.

Через 1 год в 1-й группе частота рецидивов составила 2 у 4 (13,7%) пациенток, 3 – у 3 (10,3%), во 2-й группе – 2 у 1 (2,94%) пациентки и по 1 – у 2 (5,8%). При этом выявлено снижение количества лактобактерий у пациенток, получавших только базисную терапию. В группе пациенток, которые получали процедуры УЗК, это снижение было незначительным (табл. 1).

Существенные изменения установлены и при анализе уровня секреторных продуктов нейтрофилов. Выявленное до начала лечения снижение у пациенток уровня дифенсинов после терапии с использованием УЗК практически нивелировалось, и уровень дифенсинов во 2-й группе не отличался от такового у здоровых женщин. В 1-й группе он увеличился лишь на 15%, что существенно отличалось от показателей 2-й группы ($p=0,01$). Учитывая, что именно дифенсины способны нарушать целостность микробной мембраны вследствие увеличения проницаемости осмотического барьера, что ведет к гибели бактериальной клетки, можно предполагать дальнейшее повышение во 2-й группе активности локальной противомикробной защиты. Было также установлено, что сниженная концентрация *BPI* в нейтрофилах цервикального секрета у больных до начала лечения к моменту проведения контрольных исследований достоверно повышалась у пациенток, получавших сеансы УЗК. Нормализация содержания *BPI* при комплексном воздействии, возможно, связана с тем, что в отсутствие инфекционного агента нет

необходимости в активации бактерицидного потенциала нейтрофилов.

Значительное снижение концентрации IgA и sIgA в цервикальном секрете, выявленное до начала терапии, свидетельствует об истощении ресурсов антимикробной защиты. Основная функция секреторных иммуноглобулинов состоит в предотвращении адгезии микроорганизмов и инициации воспаления на поверхности слизистых оболочек, и недостаточный их синтез либо его угнетение является серьезным прогностическим признаком дестабилизации иммунной системы. В результате проведенного лечения с использованием УЗК эти показатели полностью нормализовались (табл. 2).

Проблема терапии хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы женщины, к сожалению, далека от разрешения, и поиск методов терапии, безопасных, эффективных и высококомплаентных – одна из самых насущных проблем. Использование УЗК в комплексной терапии этих состояний в полной мере отвечает этим требованиям.

Таблица 1

Изменение среднего титра лактобактерий в течение 1 года у пациенток с хроническим течением воспалительного процесса, вызванного условно-патогенными микроорганизмами (M±m)

Период	Здоровые женщины (n=30)		До лечения		1-я группа (n=29)		2-я группа (n=34)	
	1	2	3	4	3	4	3	4
10 дней					2,23±1,2 $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,01$		4,11±0,2 $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,01$	
6 мес	5,94±0,35	0,21±0,20 $p_{1-2}=0,01$			3,15±1,5 $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,01$		6,8±2,2 $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,041$	
12 мес					2,89±1,2 $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,01$		6,41±1,3 $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,01$	

Примечание. Достоверность различий: $p_{1-2, 1-3, 1-4}$ – с показателями здоровых; $p_{2-3, 2-4}$ – с показателями до лечения; p_{3-4} – между показателями 1-й и 2-й групп.

Таблица 2

Динамика уровня иммуноглобулинов и секреторных продуктов нейтрофилов до и после лечения (M±m)

Показатели	Здоровые женщины (n=50)	Наличие <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>U. parvum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>A. vaginae</i>		
		до лечения	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=34)
Ig A, г/л	1,65±0,31	0,93±0,3* **	0,99±0,3* **	1,54±0,51**
sIg A, г/л	0,081±0,04	0,053±0,02* **	0,060±0,12* **	0,079±0,03**
Дифенсины, нг/мл	0,19±0,09	0,12±0,02*	0,13±0,02*	0,17±0,04**
<i>BPI</i> , нг/мл	0,97±0,31	0,54±0,021* **	0,62±0,3* **	0,78±0,36**

Примечание. Достоверность различий при $p \leq 0,05$: * – с группой здоровых; ** – с показателями до лечения; *** – между 1-й и 2-й группами.

Литература

1. Гостев, В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные пленки и инфекции // Журн. инфектол. – 2010; 2 (3); 4–15.
2. Cho I., Blaser M. The Human Microbiome: at the interface of health and disease // Nat. Rev. Genet. – 2012; 13 (4): 260–70.
3. Шаталова А.Ю., Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Анализ факторов риска и клинико-лабораторных особенностей воспалительных заболеваний мочеполового тракта у женщин репродуктивного возраста // Вестн. дерматол. и венерол. – 2012; 2: 43–8
4. Donders G., Bellen G., Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy // Brit. J. Obstet. Gynaecol. – 2011; 118 (10): 1163–70.
5. Patterson, J., Girerd P., Karjane N. et al. Effect of biofilm phenotype on resistance of Gardnerella vaginalis to hydrogenperoxide and lacticacid // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007; 197: 170.
6. Bester E. Metabolic differentiation in biofilms as indicated by carbon dioxide production rates // Appl. Environ. Microbiol. – 2010; 76 (4): 1189–97.
7. Мясникова А.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С. и др. Морфологический состав биопленки биотопа влагалища при воспалительных заболеваниях репродуктивного тракта // Вестн. новых мед. технологий. – 2011; 18 (4): 21–4.
8. Hiba N. Antibiotic resistance of bacterial biofilms // Int. J. Antimic. Agents. – 2010; 35: 322–32.
9. Ling Z., Kong J., Liu F. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis // BMC genomics. – 2010; 11: 488.
10. Рахматулина М.Р., Плахова К.И., Игонина О.Н. Генетические варианты *C. parvum* и их роль в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы // Вестн. дерматол. и венерол. – 2014; 3: 79–84.
11. Летяева О.И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.
12. Bradshaw C., Tabsiri S., Faerley C. et al. The association of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // J. Infect. Dis. – 2006; 194 (6): 828–36.
13. Перламутров Ю.Н., Чернова Н.И. Особенности ведения пациенток с вагинальным дисбиозом, сопровождающимся клиническими признаками воспаления // Consilium medicum. Дерматология. – 2011; 4: 23–5.
14. 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. курортотол. физиотер. и лечеб. физ. культуры. – 2012; 2: 23–7.
15. Гизингер О.А., Летяева О.И. Ультразвуковая кавитация в терапии женщин с кандидозно-микоплазменной инфекцией генитального тракта // Врач. – 2014; 1: 83–8.
16. Башмакова Н.В., Погорелко Д.В., Тарасова М.Н. и др. Влияние метода кавитационного орошения полости матки на состояние микробиоты половых путей у женщин с регрессирующей беременностью // Уральский мед. журн. – 2012; 11 (103): 79–82.

ТHERAPY FOR RECURRENT UROGENITAL INFECTIONS IN REPRODUCTIVE-AGED WOMEN

Professor **O. Letyaeva**, MD; **O. Ziganshin**, MD; Professor **O. Abramovskikh**, MD
South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Clinical, microbiological, and immunological examinations were performed in 63 reproductive-aged women with the chronic inflammatory process in the lower region of the reproductive system, which had been caused by opportunistic microorganisms. The changes found in the local immunity system and dysbiotic disorders were successfully eliminated by ultrasonic cavitation.

Key words: dermatovenereology, gynecology, Mycoplasma infection, bacterial vaginosis, inflammatory process in the reproductive system, ultrasonic cavitation exposures.