

Терапия урогенитальных микстинфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы

О.И.Летяева, О.А.Гизингер

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Резюме

Проведено открытое рандомизированное клинико-иммунологическое и микробиологическое исследование с участием 102 женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы, ассоциированными с оппортунистическими микроорганизмами. Показано, что присутствие в генитальном тракте *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, грибов рода *Candida* сопровождается нарушениями факторов врожденного иммунитета, изменением качественного и количественного состава резидентной микрофлоры. Применение в составе комплексной терапии препарата Полиоксидоний в форме суппозитория в дозе 6 мг ежедневно в течение 10 дней способствует более быстрому разрешению симптомов воспаления, устранению дисбаланса в локальном иммунном статусе, приводит к восстановлению колонизационной резистентности по сравнению с базисной терапией.

Ключевые слова: оппортунистические микроорганизмы, урогенитальный тракт, мукозальный иммунитет, Полиоксидоний.

Treatment of urogenital mixed infection in women of reproductive age: current state of problem

O.I.Letyaeva, O.A.Hisinger

Summary

An open, randomized clinical and immunological and microbiological study of 102 women of reproductive age with inflammatory diseases of the genitourinary system associated with opportunistic microorganisms has been held. It has shown that the presence of genital tract *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, fungi of the genus *Candida* is accompanied by impaired innate immune factors, changes in the qualitative and quantitative composition of the resident microflora. Application in the complex therapy of the drug in the form of polyoxidonium suppositories at a dose of 6 mg daily for 10 days promotes a more rapid resolution of symptoms of inflammation, eliminating the imbalance in the local immune status, and thus leading to restoration of colonization resistance compared to baseline therapy.

Key words: opportunistic microorganisms, urogenital tract, mucosal immunity, Polyoxidonium.

Сведения об авторах

Летяева Ольга Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЮУТМУ, врач-дерматовенеролог высшей категории Консультативно-диагностического центра ЮУТМУ. E-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

Гизингер Оксана Анатольевна – д-р биол. наук, проф. каф. микробиологии, вирусологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО ЮУТМУ

Именно последнее десятилетие XXI в. ознаменовалось значительным прогрессом знаний в отношении не только этиологии, но и патогенетической составляющей инфекционно-воспалительных процессов вообще и репродуктивной системы в частности. В работах многих авторов отмечено, что практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище, могут служить причиной воспалительных заболеваний, характер и исход которых во многом будет определяться функциональным состоянием факторов резистентности репродуктивной системы [1–5]. В настоящее время в научной литературе активно обсуждается концепция биологической пленки как особой экосистемы, обеспечивающей жизнеспособность и сохранение составляющих ее видов микроорганизмов, а также увеличение их общей популяции [6–8]. Микроорганизмы в биопленке, не изменяя своей индивидуальной чувствительности, лучше выживают при воздействии антибактериальных препаратов, проявляют комплексные и неожиданные свойства, наиважнейшим из которых является охрана от других конкурирующих микроорганизмов и вредных внешних факторов [6]. Наличие микробных ассоциаций способствует лучшей адаптации микроорганизмов к паразитированию, усиливает патогенные свойства каждого из сочленов ассоциации, приводя к большей сопротивляемости микроорганизмов внешним воздействиям, в том числе и антибактериальным препаратам [4, 9–11]. Факторами, влияющими на резистентность биопленок, являются ограниченное проникновение антимикробных препаратов в биопленку, различия в метаболической активности и скорости роста отдельных клеток бактерий, наличие в популяциях клеток, способных выживать в стрессовых условиях, экспрессия невыявленных генов резистент-

ности [2, 7, 12]. В случае образования в клетках биопленки ферментов, вызывающих деградацию или модификацию антибиотиков, имеет место синергидное действие двух эффектов, обеспечивающее биопленкам еще более эффективную защиту, особенно к большим молекулам, таким как лизоцим и комплемент [7, 12]. 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 [1, 3, 4, 9, 13, 14].

Известно, что микроорганизмы семейства *Mycoplastaceae* занимают одно из ведущих мест среди возбудителей воспалительных заболеваний урогенитального тракта, их этиологическая роль в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, бесплодия, неблагоприятных исходов беременности является доказанной [5, 8, 15, 16]. По данным разных авторов, частота микоплазменной инфекции составляет от 10 до 40% [2, 3, 13]. В 2000 г. геном *Ureaplasma* spp. был полностью секвенирован и установлено, что он отличается пластичностью, обладает хорошими адаптивными свойствами, генетический материал *Ureaplasma* spp. содержит 613 открытых рамок считывания и 39 генов, кодирующих РНК. При этом гены занимают 93% всего объема генетической информации и около 28% из них являются уникальными, не имеющими аналогов среди представителей других видов микроорганизмов. Размер генетического материала *Ureaplasma* spp. может меняться не только внутри одного рода, но и в пределах штамма. Один из генов *Ureaplasma* spp. – ген *mba* (multiple-banded antigen), продуктом синтеза которого является мембранный белок МВА, обладает выраженными антигенными свойствами,

состоит из относительно консервативного 5'-отрезка и переменной 3'-области, что определяет патогенный потенциал и обуславливает высокую изменчивость генетических и фенотипических свойств *Ureaplasma* spp. Уклонению от иммунного ответа и длительному латентному существованию *Ureaplasma* spp. способствует антигенное разнообразие белка МВА, которое обеспечивается изменением числа повторяющихся звеньев в структуре переменной области. Именно 3'-область гена mba может быть разной в пределах одного штамма. Генетическая вариабельность 5'-отрезка гена mba *U. parvum* может обуславливать разное клиническое течение воспалительных заболеваний мочеполовой системы [2, 7, 12, 16]. Однако реализация патогенных свойств может произойти только при несостоятельности локальной иммунологической защиты или в составе микробных ассоциаций. Микоплазмы способны вызывать уретриты, вагиниты, цервициты, способствовать развитию эктопии шейки матки, эндометрита, сальпингита, вызывать внутриутробную инфекцию, преждевременные роды, мертворождение, бесплодие [1–3, 9, 14, 15]. *U. urealyticum* обладают уреазной активностью. Образующийся при гидролизе мочевины аммиак оказывает токсический эффект на клетки-мишени организма, микрофлору мочеполовых путей и цитотоксическое действие на клетки *in vitro* [14, 15].

Для микоплазменной инфекции характерны длительная персистенция, латентное течение. Проведение специфической терапии, приводящее к клиническому благополучию, часто не приводит к элиминации возбудителя, а лишь способствует переходу острой формы инфекции в латентную [13, 17, 18]. Микоплазмы, являясь мембранными паразитами, конкурируют с клеткой-хозяином за субстрат, истощают ее энергетические ресурсы, нарушают обмен аминокислот, синтез белков, нуклеиновых кислот, приносят новую генетическую информацию и искажают структуру ее активной поверхности, что может приводить к нарушениям процессов всасывания, метаболизма, экскреции и обмена биологическими сигналами с другими клетками и системами организма [3, 7, 15]. Генитальные микоплазмы оказывают также цитотоксическое действие на лимфоциты, способны подавлять их пролиферацию и активацию NK-клеток, повреждать нейтрофилы, снижать уровень интерферонов [10]. Течение и прогноз урогенитальных инфекций, вызванных *M. hominis* и *U. urealyticum*, зависят от качественного и количественного состава ассоциантов, а также особенностей воздействия инфекционного процесса на факторы врожденного иммунитета [10, 17, 19].

Наиболее частым сочленом ассоциации являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. По данным литературы, *C. albicans* в целом выделяется не менее чем в 80% случаев [3, 10]. Причинами возникновения клинической формы вульвовагинального кандидоза (ВВК) являются трансформация сапрофитной формы дрожжеподобных грибов в вирулентную. На поверхности слизистых оболочек грибы формируют биопленки, внутри которых создаются высокие концентрации литических ферментов, достаточные для преодоления барьерных свойств эпителия, разрушения его поверхностных структур и инвазии вглубь ткани [6, 13]. На поверхности триптозного агара лактобациллы и грибы могут образовывать смешанный газон, в составе которого *Lactobacillus plantarum* не проявляют фунгицидную активность и их рост ингибируется *Candida* spp. В настоящее время большое внимание уделяется рецидивирующим формам ВВК, встречающимся у 5–10% женщин. Кроме того, показано, что у 50% женщин с рецидивирующим ВВК симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 мес после успешного излечения эпизода ВВК [20]. Однако реализация патогенных свойств любого микроорганизма может состояться только при неэффективности противoinфекционной защиты [3, 13].

Основными клетками цервикального секрета, играющими важную роль в формировании факторов противoinфекционной защиты, являются полиморфно-ядерные лейкоциты. Нейтрофильные гранулоциты, продуцируя лизоцим, лактоферрин, дефенсины, сериновые протеазы, бактерицидные белки, повышающие проницаемость (ВР), осуществляют подавление активности микробной клетки раз-

ными способами, однако это происходит только при нормально функционирующей системе локальной защиты [17].

Проблемы, ассоциированные с антибактериальной терапией

Основными мероприятиями при выявлении патобионтов является использование этиотропных антибактериальных препаратов. Однако, несмотря на их доказанную эффективность, достаточно часто лечение приносит лишь временный результат, кроме того, нерациональное и бесконтрольное использование может приводить к активизации условно-патогенных микроорганизмов [3, 8, 9, 10, 11, 13, 16–18]. Это обстоятельство способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов, формированию хронических, торпидных процессов и усугублению нарушений в системе мукозального иммунитета, что является крайне неблагоприятным фактором для человеческой популяции [17, 19]. По данным ряда авторов, терапия воспалительных процессов урогенитального тракта, ассоциированных с *U. urealyticum*, *M. hominis* при осложненном либо хроническом течении процесса, лишь этиотропными препаратами зачастую оказывается малоэффективной [3, 13, 17, 18]. Поэтому, когда речь идет о хроническом рецидивирующем течении воспалительного процесса, где этиологическим агентом является оппортунистическая флора, исход терапии во многом будет зависеть от восстановления локальных защитных сил [3, 13, 17, 18].

Иммунотерапия

Учитывая, что основной воспалительный процесс развивается на уровне вагинального биотопа, особое внимание привлекают препараты, используемые для локальной иммунотерапии, и многие исследователи отмечают перспективность данного метода [3, 13, 17, 18]. Авторы указывают, что лечение воспалительного процесса, вызванного оппортунистической флорой, проводится в соответствии с принятыми стандартами, с учетом международных рекомендаций Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), Клинических рекомендаций 2007, 2012–2014 гг., однако при этом отмечают, что большая эффективность терапии наблюдалась при использовании иммуномодулирующих препаратов, что выражалось в быстрейшем разрешении воспалительного процесса, восстановлении резидентной микрофлоры, снижении частоты рецидивов [3, 10, 13, 17, 18].

Полиоксидоний

Весьма обнадеживающие результаты получены и при применении с целью иммунотерапии препарата Полиоксидоний (азоксимера бромид) – сополимера N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромид. Формы выпуска препарата: таблетки (азоксимера бромид) 12 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения 1 ампула или флакон азоксимера бромид 3 или 6 мг; суппозитории (азоксимера бромид) 6 или 12 мг. Показаниями к назначению препарата могут являться хронические рецидивирующие воспалительные заболевания любой этиологии, не поддающиеся стандартной терапии, как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии. Включение Полиоксидония в комплексную терапию указанных заболеваний способствует увеличению резистентности организма в отношении бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Механизм иммуномодулирующего действия Полиоксидония – прямое воздействие на фагоцитирующие и NK-клетки, а также стимуляция антителообразования. Помимо восстановления иммунных реакций при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных инфекциями, Полиоксидоний обладает выраженной детоксицирующей и антиоксидантной активностью, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность. Все эти качества Полиоксидония позволяют повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков и удлинить срок ремиссии [13, 17].

Исследование эффективности

Цель работы – оценить клинико-иммунологическую, микробиологическую эффективность и обоснованность применения препарата Полиоксидоний в комплексной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами и грибами рода *Candida*.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2013 г. на клинико-лабораторном контроле в КДЦ ЮУГМУ находились 102 пациентки в возрасте от 18 до 36 лет, средний возраст $27,7 \pm 0,3$ года. Исследование было открытым краткосрочным, рандомизированным. План исследования 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), и был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «ЮУГМУ».

Критериями включения в исследование явились:

- наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса;
- выявление *U. urealyticum* и *M. hominis*, грибов рода *Candida*;
- согласие пациенток на участие.

Критериями исключения стали:

- наличие тяжелой соматической патологии, острых и обострение хронических заболеваний;
- аутоиммунная патология;
- гормональные нарушения;
- беременность;
- лактация;
- ВИЧ-инфекции;
- несогласие пациенток на участие в исследовании.

Всем женщинам проводилось микробиологическое исследование на наличие гонореи и трихомонад. Микроскопии подвергались окрашенные по Граму и метиленовым синим мазки. Для выявления *U. urealyticum*, *M. hominis*, *C. albicans* проводилось исследование методом полимеразной цепной реакции с использованием диагностических тест-систем ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для установления этиологической значимости грибов рода *Candida* проводили посев вагинального отделяемого на 5% кровяной агар и среду Сабуро, подсчитывали колонии дрожжеподобных грибов. Диагностическим считался титр 10^3 КОЕ/мл и выше. Идентификацию выделенных культур микроорганизмов осуществляли по морфологическим, культуральным и биохимическим признакам (каталазный тест). Посев проводили из разведения 10–2–10–3–10–5–10–6. Идентификацию микроорганизмов делали с помощью тест-системы Lachema (Брно, Чешская Республика), Micro-La-test, STREPTOtest, ENTEROtest 1, 2. Для оценки иммунологических показателей использовалась цервикальная и вагинальная слизи. Были исследованы качественный и количественный состав лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание жизнеспособных клеток в 1 л секрета. Оценивали функциональную активность нейтрофилов слизи, изучая их фагоцитарную и лизосомальную активность, кислородзависимый метаболизм и функциональный резерв в НСТ-тесте в модификации А.Н.Маянского. Определение содержания дефензинов, ВР1 проводилось с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа Hycult biotechnology (Нидерланды). Концентрацию иммуноглобулинов (Ig)A, секреторного Ig (sIg)A, IgG в цервикальном секрете проводили с использованием тест-систем для иммуноферментного анализа (ТОО «Цитокин», Санкт-Петербург). Все пациентки были разделены на 2 группы следующим образом: группа «базис + Полиоксидоний» (n=57) – женщины, которым в комплекс терапевтических мероприятий был включен препарат Полиоксидоний, и группа «базис» (n=45). Базисная терапия проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (Москва, 2012) и включала прием доксицилина моногидрата по 100 мг 2 раза в день №10, флуконазола 150 мг 1 раз в неделю №3. Полиоксидоний в форме суппозитория был назначен по следующей

схеме: по 12 мг интравагинально ежедневно в течение 10 дней. Женщинам группы «базис» проводилась только антибактериальная и антимикотическая терапия. Группу сравнения составили 50 практически здоровых женщин, отобранных при профилактических осмотрах, в возрасте от 17 до 35 лет (средний возраст $25,5 \pm 0,02$ года).

Полученные результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакетов статистических программ Statistica for Windows с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Различия между сравниваемыми группами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала лечения 66 (64,7%) пациенток предъявляли жалобы на зуд, рези при мочеиспускании, патологические выделения, дискомфорт во влагалище и уретре. Клинические проявления были отмечены у 92 (90,2%) пациенток: 74 (72,5%) – цервицит, 16 (15,6%) – эктопия шейки матки, у 83 (81,3%) отмечались слизистые либо слизисто-гнойные выделения. Слизистая оболочка влагалища, как правило, была умеренно гиперемирована, у 32,3% женщин с застойно-синюшным оттенком в заднем своде определялось небольшое количество мутноватых выделений беловатого цвета. Уретрит отмечен у 62,7%. У больных выявлена умеренная пастозность стенки уретры, при массаже отмечались умеренная болезненность и небольшое количество мутноватого отделяемого.

Изучение факторов врожденного иммунитета, выполненное до лечения, позволило установить увеличение количества лейкоцитов в цервикальном секрете, повышение процента жизнеспособных нейтрофилов, незначительное повышение лизосомальной активности, снижение кислородзависимого метаболизма, функционального резерва нейтрофилов, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов. Изменения были отмечены и в микробиоценозе: *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *S. saprofiticus* выявлялись в количестве 10^5 – 10^6 КОЕ/мл, *C. albicans* – 10^5 КОЕ/мл. Средний титр лактобактерий составил $10^{3,21}$ КОЕ/мл.

Общий терапевтический эффект мы оценивали через 1 мес (1-й контрольный визит) и 3 мес (2-й контрольный визит) после проведенной терапии. Оценка клинической эффективности использования настоящего препарата проводилась по критериям W.Kogos (2002 г.):

- отличный эффект – выраженное улучшение: отсутствие субъективных и объективных клинических признаков воспаления, а также лабораторных признаков ВВК (отсутствие псевдомонии и почкующихся форм *Candida*, а также лейкоцитарной реакции при микроскопии мазка; отсутствие роста *C. albicans* при посеве на среду Сабуро);
- хороший эффект – имеются незначительно выраженные объективные и субъективные симптомы, отрицательный результат при культуральном исследовании;
- удовлетворительный эффект – умеренные или тяжелые объективные и субъективные симптомы, отрицательные результаты культивирования;
- неудовлетворительный эффект – отсутствие клинико-лабораторного эффекта от лечения или ухудшение субъективной и объективной симптоматики, положительные результаты культивирования.

По окончании терапии у пациенток группы «базис + Полиоксидоний» на 1-м контрольном визите у 54 (94,7%) пациенток отмечено разрешение симптомов воспаления. В группе «базис» у 12 (26,6%) пациенток сохранялись умеренная гиперемия слизистой оболочки влагалища и шейки матки, патологические выделения. Эффективность этиотропной терапии в 1-й группе составила 96,5%, во 2-й – 88,8%.

Во время 2-го контрольного визита мы оценивали эффективность этиотропной терапии, разрешение воспалительного процесса, показатели локального иммунитета. В группе «базис» этиологическая эффективность – 91,1%. Разрешение симптомов воспаления отмечено у 40 (88,8%) женщин, грибы рода *Candida* в титре более 10^3 КОЕ/мл выявлены у 13 (28,8%) пациенток. В группе «базис + Полиоксидоний»

Динамика уровня иммуноглобулинов и секреторных продуктов нейтрофилов до и после лечения				
Показатели	Здоровые (n=50)	U. urealyticum, U. parvum, M. hominis, C. albicans		
		до лечения	«базис» (n=45)	«базис + Полиоксидоний» (n=57)
IgA, г/л	1,65±0,31	0,93±0,3* **	0,99±0,3* ***	1,24±0,51**
slgA, г/л	0,081±0,04	0,053±0,02* **	0,060±0,12* ***	0,068±0,03**
IgG, г/л	3,6±1,2	5,8±2,2*	5,1±2,3* ***	4,51±2,1**
Лизоцим, нг/мл	0,028±0,01	0,014±0,003*	0,019±0,03* ***	0,022±0,03**
Лактоферрин, нг/мл	0,13±0,02	0,06±0,02*	0,09±0,031* ***	0,11±0,3**
Дефенсины, нг/мл	0,19±0,09	0,12±0,02*	0,13±0,02*	0,17±0,04**
ВР1, нг/мл	0,97±0,31	0,54±0,021* **	0,62±0,3* ***	0,78±0,36**

Примечание: p≤0,05 – достоверные отличия между сравниваемыми группами; * достоверность отличий по отношению к группе здоровых; ** достоверность отличий по отношению к группе до лечения; *** достоверность отличий между группами «базис» и «базис + Полиоксидоний».

этиологическая эффективность достигнута у 56 (98,2%) пациенток, клинические признаки воспаления и грибы *Candida* выявлены лишь у 1 (1,3%) пациентки.

Различие между группами по терапевтическому эффекту ко 2-му контрольному визиту статистически значимо (p<0,05). У женщин, использовавших в комплексной терапии Полиоксидоний, было отмечено более выраженное снижение числа лейкоцитов в цервикальной слизи с 11,6±0,6×10⁹ до 5,3±0,3×10⁹, количество жизнеспособных нейтрофилов – с 7,6±0,5 до 3,9±0,2%. Установлено снижение лизосомальной активности нейтрофилов в цервикальном секрете по отношению к показателям до начала терапии с 48,1±2,4 до 30,1±1,3 в группе «базис» и до 22,3±1,3 – в группе «базис + Полиоксидоний». У пациенток группы «базис + Полиоксидоний» через месяц после окончания лечения спонтанный НСТ-тест составил 29,7±1,4%, активность фагоцитоза составила 50,2±1,7% и достоверно не отличалась от показателей в группе здоровых женщин – 53,4±1,7%, весьма существенными были изменения в уровне Ig и секреторных продуктов нейтрофилов (см. таблицу).

Установленное до начала лечения понижение уровня дефенсинов после проведенной терапии с использованием Полиоксидония практически не отличалось от показателей здоровых женщин. В группе «базис» увеличение произошло лишь на 10%, достоверность по отношению к здоровым и группе «базис + Полиоксидоний» – p=0,01. Восстановление секреции дефенсинов в результате проведенной терапии позволяет предполагать дальнейшее снижение количества оппортунистических микроорганизмов, так как именно этот пептид способен нарушать целостность микробной мембраны, что, в свою очередь, приводит к увеличению проницаемости осмотического барьера и гибели клетки. В результате проведенных исследований было установлено, что сниженная концентрация ВР1 в нейтрофилах цервикального секрета у больных до начала лечения к моменту проведения контрольных исследований достоверно повышалась у пациенток, получавших иммуномодулирующую терапию. Нормализация содержания ВР1 при комплексном воздействии, возможно, связана с тем, что в отсутствие инфекционного агента нет необходимости в активации бактерицидного потенциала нейтрофилов. Данные показатели позволяют косвенно судить об эффективности проводимого лечения. Изучение концентрации IgA в цервикальном секрете показало достоверное понижение

его уровня во всех группах до начала лечения, что может свидетельствовать об истощении ресурсов антимикробной защиты. Основная функция IgA состоит в предотвращении инициации воспаления на поверхности слизистых урогенитального тракта, где постоянно происходит взаимодействие антигенов и антител, возможно, изменение уровня этого Ig приводит к ослаблению колонизационной резистентности влагалища. В результате проведенной терапии отмечено повышение этого показателя, и более выраженная динамика – у пациенток, использовав-

ИММУНОМОДУЛЯТОР ДЕТОКСИКАНТ АНТИОКСИДАНТ Полиоксидоний® Азоксимера бромид



ЗДОРОВЫЙ
ИММУНИТЕТ –
СКАЖИ
БОЛЕЗНЯМ
НЕТ!

ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ¹

- Многогранное терапевтическое действие
- Возможность применения при разных сопутствующих заболеваниях любой стадии и степени тяжести, в том числе у пациентов с аллерго-, аутоиммунной и онкопатологией
- Не влияет на нормальные показатели иммунитета²
- Однократный суточный прием³
- Хорошая совместимость с другими лекарственными препаратами
- Побочное действие не выявлено³

РЕКОМЕНДОВАН ПРЕЗИДИУМОМ
РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (РАКИ)

¹ Буталева В.А. Российский Аллергологический Журнал, № 3, 2014
² Лыткин Е.А. ИИ
³ Инструкция по медицинскому применению препарата

ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории вагинальные и ректальные 6 мг и 12 мг. МНН: Азоксимера бромид. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Полиоксидоний обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования. Полиоксидоний восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях. Наряду с иммуномодулирующим действием, Полиоксидоний обладает выраженной детоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Применение Полиоксидония на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, удлинит срок ремиссии. Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия. ФАРМАКОКИНЕТИКА. Полиоксидоний в суппозитории при ректальном введении обладает высокой биодоступностью (не менее 70%), достигает максимальной концентрации в крови через 1 час после введения. Период полураспада – около 0,5 часа, период полувыведения – 36,2 часа. В организме гидролизуется до азоксимера, который выводится преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. У взрослых и детей старше 6 лет в комплексной терапии для коррекции иммунной недостаточности хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии, как в стадии ремиссии, так и в стадии рецидива; острых вирусных, бактериальных и грибковых инфекций; ассоциативных заболеваний урогенитального тракта (в т.ч. уретрита, цистита, пиелонефрита, простатита, сальмонеллоза, эндемического колита, цервикалита, цервикоза, бактериальных вагинозов, в том числе и вирусной этиологии); для снижения нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов. В виде монотерапии: для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции; для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекции; для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Индивидуальная повышенная чувствительность. Беременность, период лактации (клинический опыт применения отсутствует). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Острая почечная недостаточность. СТАНДАРТНАЯ СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ. По 1 суппозиторию 6 мг или 12 мг ректально или вагинально 1 раз в сутки ежедневно в течение 3-х дней, затем через день курсом 10-20 суппозиториями. При необходимости курс лечения повторяют через 3-4 месяца. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Не выявлено. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Не описана. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Полиоксидоний сочетается с многими лекарственными средствами, в том числе совместим с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, полиоксидантными и цитостатиками. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Без рецепта.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ших Полиоксидоний, достоверность отличий по отношению к группе «базис» – $p=0,01$.

После проведенного лечения нами было зарегистрировано достоверное повышение уровня sIgA в репродуктивном тракте женщин с воспалительными заболеваниями. Важнейшую роль в защите слизистых оболочек от патогена играет sIgA, его снижение является серьезным прогностическим признаком дестабилизации иммунной системы. Повышение этого показателя под влиянием иммуномодулирующей терапии свидетельствует о нормализации в системе гуморального иммунитета урогенитального тракта, достоверность отличий по отношению к показателям до лечения – $p<0,01$, в группе «базис» наметилась лишь тенденция к нормализации данного показателя.

При оценке концентрации IgG в цервикальной слизи было установлено, что его уровень, повышенный до начала лечения во всех изучаемых группах, в процессе терапии достоверно снижался ($p<0,05$). В группе, где применялась лишь базисная терапия, уровень IgG снизился в 1,25 раза, в группах, где в составе комплексной терапии присутствовал Полиоксидоний, произошло снижение IgG в 1,7 раза.

Проблема воспалительных заболеваний репродуктивной системы женщины выходит за рамки частных случаев, это вопрос здоровья нации в целом. Учитывая, что дисбаланс в локальной противoinфекционной защите остается одним из ведущих патогенетических факторов развития хронического воспалительного процесса, использование локальной иммунокорректирующей терапии является обоснованным и весьма эффективным способом решения этой проблемы.

Выводы

Включение препарата Полиоксидоний в форме суппозитория в комплексную терапию воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазменно-кандидозной инфекцией, способствует нормализации факторов врожденного иммунитета и повышает эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Кузьмин В.Н., Гусейнзаде М.И. Современные представления о роли микоплазменной инфекции в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза. *Совс. Мед. Женское здоровье (Прил.)*. 2011; 13 (6): 40–5.
2. Рахматулина М.Р., Плахова К.И., Игонина О.Н. Генетические варианты *U. parvum* и их роль в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2014; 3: 79–84.
3. Шаталова А.Ю. Лечение вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Современные представления и оценка эффективности. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2011; 4: 46–52.

4. Barrons R et al. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin. Ther* 2008; 30 (3): 453–68.
5. Elias M et al. The presence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in the cervical canal of uterus. *Ginekol Pol* 2005; 76 (1): 28–32.
6. Hiyba N et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 322–32.
7. Payne MS, Tabone T, Kemp MW et al. High-resolution melt PCR analysis for genotyping of *Ureaplasma parvum* isolates directly from clinical samples. *J Clin Microbiol* 2014; 52 (2): 599–606; doi: 10.1128/JCM.03036-13. Epub 2013.
8. Russell MW et al. Tolerance and protection against infection in the genital tract. *Immunol Invest* 2010; 39 (4–5): 500–25.
9. Керимов С.Г., Джавад-заде М.М., Алиев Ф.А. Комплексное лечение больных урогенитальным уреоплазмозом в зависимости от степени иммунного дисбаланса. *Клини. дерматол. и венерол.* 2010; 6: 12–5.
10. Летяева О.И., Пизингер О.А. Иммуномодулирующая терапия как способ коррекции иммуномикробиологических нарушений урогенитального тракта при хламидийной инфекции, осложненной бактериальным вагинозом. *Гинекология*. 2011; 13 (1): 16–21.
11. Bayraktan MR et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* pregnant women. *Inf J Infect Dis* 2010; 14 (2): 90–5.
12. Yamazaki T, Matsumoto M, Matsuo J et al. Frequency of *Chlamydia trachomatis* in *Ureaplasma*-positive healthy women attending their first prenatal visit in a community hospital in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 82; doi: 0.1186/1471-2334-12-82.
13. Летяева О.И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014.
14. Berger A et al. Intrauterine infection with *Ureaplasma* species is associated with adverse neuromotor outcome at 1 and 2 years adjusted age in preterm infants. *J Perinatal Med* 2008; 37 (1): 72–8.
15. Clifford V et al. *Ureaplasma*: pathogen or passenger in neonatal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (1): 60–4.
16. Taylor-Robinson D et al. Further observations on the murine model of *Mycoplasma hominis* infection. *J Med Microbiol* 2010; 59 (8): 970–5.
17. Караулов А.В. и др. Применение Полиоксидония в составе комплексной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта. *Совс. Мед. Женское здоровье (Прил.)*. 2009; 11 (6): 28.
18. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Совс. Мед. Женское здоровье (Прил.)*. 2011; 13 (6): 49–54.
19. Сетиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и био-генные амины: парафинная регуляция в иммунной системе. *Рос. физиол. журн.* 2005; 91 (8): 927–41.
20. Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М., 2012; с. 112.

— * —