

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ОТДЕЛЯЕМОМ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

М. М. Рахматуллаева

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, цитокины, острофазные белки.

**Таянч сўзлар:** бактериал вагиноз, цитокинлар, ўткир фазали оксиллар.

**Key words:** bacterial vaginosis, cytokines, acute phase proteins.

Локальная продукция про- (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов может контролировать степень воспалительных реакций в слизистой влагалища. Нарушение продукции цитокинов способствует сбою микробного равновесия в биоценозе. Применение дополнительной превентивной терапии оказывает благоприятное влияние на показатели неспецифической местной защиты, что выражается повышением уровня лактоферрина и С3 компонента комплемента и снижением прокальцитонина и С-реактивного белка до нормальных значений, в итоге которого создаются условия для поддержания нормоценоза.

### БАКТЕРИАЛ ВАГИНОЗЛИ АЁЛЛАРДА ҚИН АЖРАЛМАЛАРДА ИММУНОБИОЛОГИК МАРКЕРЛАРИНИНГ ДИАГНОСТИК АҲАМИЯТИ

М. М. Рахматуллаева

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Яллиғланиш олди (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) ва яллиғланишга қарши (IL-10) цитокинларнинг маҳаллий ишлаб чиқарилиши қин шиллик қаватдаги яллиғланиш реакцияларини назорат қилиши мумкин. Цитокин ишлаб чиқарилишининг бузилиши биоценозда микробиял мувозанатнинг издан чиқишига олиб келади. Қўшимча профилактик терапиядан фойдаланиш носпецифик маҳаллий химоя кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади, бу лактоферрин ва комплемент С3 компонентининг ортишига ва прокальцитонин ва С-реактив оксилнинг нормал қийматларгача пасайишига олиб келади, натижада нормоценозни сақлаш учун шароит яратиб беради.

### DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOBIOLOGICAL MARKERS IN VAGINAL DISCHARGE IN WOMEN WITH BACTERIAL VAGINOSIS

М. М. Rakhmatullaeva

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

Local production of pro- (IL-6, IL-8, tnf $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines can be controlled by the degree of inflammatory reactions in the vaginal mucosa. Violation of cytokine production contributes to the failure of microbial equilibrium in the biocenosis. The use of additional preventive therapy has a beneficial effect on the indicators of nonspecific local protection, which is caused by an increase in the level of lactoferrin I S3 component of complement I by a decrease in procalcitonin I s-reactive protein to normal values, as a result the conditions for the preservation of normocenosis are created.

В составе нормальной микрофлоры влагалища доминируют молочнокислые бактерии, составляя 95–98% всего биотопа [1]. Стабильность вагинальной экосистемы обеспечивается способностью лактобактерий к образованию молочной кислоты и перекиси водорода, бактериоцинов и конкурентной способностью лактобактерий к питательным веществам и адгезии к слизистой влагалища [5].

При бактериальном вагинозе (БВ) нарушается стабильное состояние экосистемы, сопровождающееся повышением рН влагалищной среды за счет уменьшения количества лактобактерий и увеличения условно-патогенных, прежде всего анаэробных бактерий [6]. Современное состояние знаний о механизмах, с помощью которых эпителиальные и иммунные клетки в репродуктивном тракте взаимодействуют с микрофлорой показывает, что между бактериями и макроорганизмом существует двунаправленная связь, при которой бактерии, по-видимому, регулируют воспаление и иммунитет, в то время как иммунная система организма хозяина может модулировать микробиоценоз.

Продукция цитокинов является важной частью иммунного ответа макроорганизма и необходима для защитного иммунитета. Например, репродуктивный тракт способен повышать концентрацию IL-1 $\beta$ , а затем IL-8 в ответ на присутствие патогенов и играет важную роль в активации как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа против бактерий, ассоциированных с БВ [2, 7].

Актуальность проблемы бактериального вагиноза связана с широким распространением этой болезни. По данным различных авторов, около 30% случаев патологических выделений из половых путей у женщин связаны с бактериальным вагинозом [3, 4]. При различ-

ных методах лечения более 50% женщин за полгода после лечения отмечают рецидива заболевания, что приводит к ухудшению качества жизни и представляет собой большую медико-социальную проблему [4, 8]. В связи с этим исследования направленные на оптимизацию тактики ведения больных с бактериальным вагинозом, улучшению исходов его лечения являются востребованными.

**Цель исследования:** определить роль факторов неспецифической иммунной защиты в рецидивирующем течении бактериального вагиноза.

**Материал и методы исследования.** Основную группу составили 110 женщин с БВ. Группа клинико-лабораторного контроля включала 15 практически здоровых женщин с нормоценозом влагалища. В зависимости от молекулярно-биологического профиля микробиоценоза влагалища женщин основной группы сформированы подгруппы: 1-группа – пациентки с выраженным анаэробным дисбиозом (с преобладанием в составе микробиоценоза факультативных анаэробов *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*; n=38), 2-группа – с выраженным анаэробным дисбиозом (с преобладанием в микробиоценозе облигатных анаэробов; n=40) и 3-группа – с выраженным аэробно-анаэробным дисбиозом (n=32).

Во время клинического обследования оценивали общее состояние и соматический и гинекологический статус женщин. Проводили осмотр шейки матки и влагалища с помощью гинекологических зеркал во время которого определяли критерии Амсея. Патологический характер влагалищных выделений, pH влагалищного отделяемого более 4,5, положительный аминный тест с гидроокисью калия, наличие «ключевых клеток» в мазках в совокупности составляют тест Амсея. Наличие трех признаков из четырех показывает, что больная страдает бактериальным вагинозом.

Состояние микробиоценоза влагалища оценивали путем проведения микроскопического исследования вагинального отделяемого по Граму и молекулярно-биологическим методом ПЦР-РВ с помощью комплекта реагентов Фемофлор-16. Концентрации цитокинов IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и IL-10 в смывах из влагалища определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Изучали уровни С-реактивного белка, лактоферрина, С3 компонент комплемента и прокальцитонина.

Полученные данные подверглись статистической обработке. Различия при  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Средний возраст женщин основной группы составил  $35,5 \pm 0,68$  лет, контрольной –  $32,6 \pm 1,01$  лет. Анализ социального положения женщин основной группы показал, что служащими были 46,4% женщин, рабочими – 27,3%, безработными (домохозяйками) – 24,5%, учащимися – 1,8%. Основная и контрольная группы были сопоставимы по основным параметрам, включающим социальное положение, менструальный и репродуктивный анамнез, акушерский и гинекологический статус, соматические заболевания, применяемых методов контрацепции и т.д.

Анализ предъявленных жалоб показал, что наиболее частым симптомом у женщин основной группы было наличие патологических выделений из половых путей (83,6%). Субъективные признаки вагинальных инфекций в виде зуда, жжения в области гениталий и болей при мочеиспускании отмечали 20,9% и 10,9% женщин основной группы.

pH влагалищных выделений составил  $6,2 \pm 0,12$  в основной группе,  $4,1 \pm 0,31$  в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Положительный аминный тест, определяющийся как запах «гнилой рыбы» при добавлении к вагинальным выделениям 10% калия гидроокиси отмечен в 82,3% случаев только в основной группе.

При микроскопии влагалищных мазков выявлено угасание лейкоцитарной реакции, большое число эпителиальных клеток с присутствием «ключевых клеток», массивное число бактериальных клеток, относящихся к морфотипам анаэробных бактерий. Характер состава микрофлоры влагалища в 70,9% случаев соответствовал профилю выраженный анаэробный дисбиоз и в 29,1% случаев – выраженному аэробно-анаэробному дисбиозу. В контрольной группе абсолютный нормоценоз выявлен в 26,7% случаев и условный нормоценоз – в 73,3% случаев.

Анализ результатов по изучению локального уровня цитокинов IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и IL-10 выявил достоверное повышение их содержания в основной группе по отношению к их продукции у женщин с нормоценозом влагалища ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

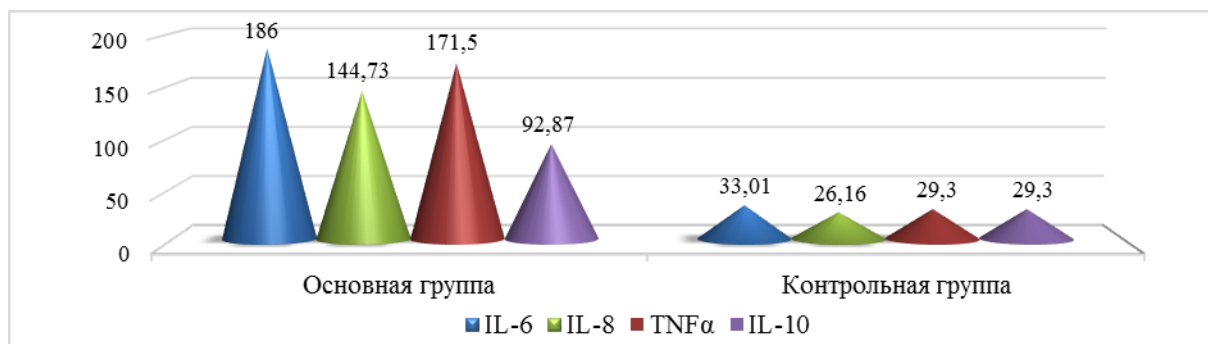


Рис. 1. Уровень цитокинов в вагинальном отделяемом женщин исследуемых групп

Содержание С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) при бактериальном вагинозе характеризовалось повышением в несколько раз относительно данных контроля (51,56±6,97 нг/мл против 3,83±0,88 нг/мл и 1,19±0,11 нг/мл против 0,18±0,04 нг/мл). Локальные уровни С3 компонента комплемента (СС3) и лактоферрина (ЛФ) у женщин основной группы были достоверно ниже аналогичных контрольных показателей (31,21±2,61 нг/мл против 68,88±7,05 нг/мл и 523,97±45,21 нг/мл против 737,00±28,33 нг/мл) соответственно (p<0,001) (рис. 2).

Далее нами проводилось лечение бактериального вагиноза в традиционном двухэтапном режиме, при этом учитывая присутствие тех или иных групп представителей микрофлоры влагалища, выявленных молекулярно-биологическим методом. Для этого были использованы препараты метронидазола 200 мг интравагинально 7 дней или клиндамицина, на втором этапе пробиотики в течение 10 дней.

Контрольное микроскопическое исследование влагалищных мазков через месяц после лечения показало соответствие микроскопических показателей мазков нормальным параметрам, что является критерием излеченности.

Для выявления связи микробиологических и иммунологических параметров в возможном рецидиве БВ далее нами проведена повторная оценка вышеуказанных параметров через 3 и 6 месяцев после лечения.

При оценке состава микрофлоры влагалища через трехмесячный интервал абсолютный нормоценоз установлен у 7 (18,4%) женщин 1-группы, условный – у 20 (52,6%) (рис. 3). У 3 (7,9%) женщин имел место выраженный анаэробный дисбиоз, у 8 (21,1%) умеренный

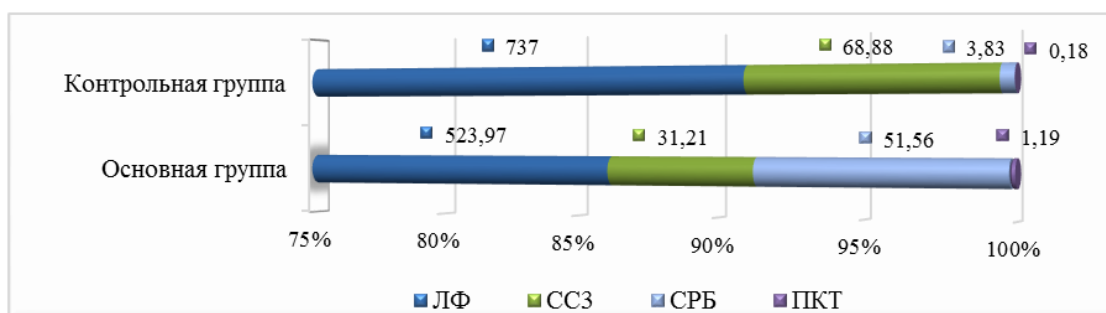


Рис. 2. Уровень белков острой фазы в вагинальном отделяемом женщин исследуемых групп

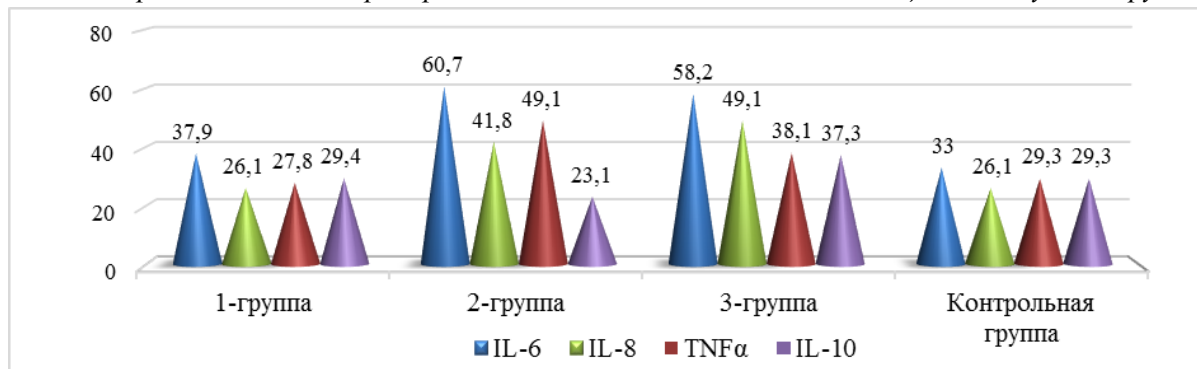


Рис. 3. Уровень цитокинов в вагинальном отделяемом женщин через 3 месяца после лечения.

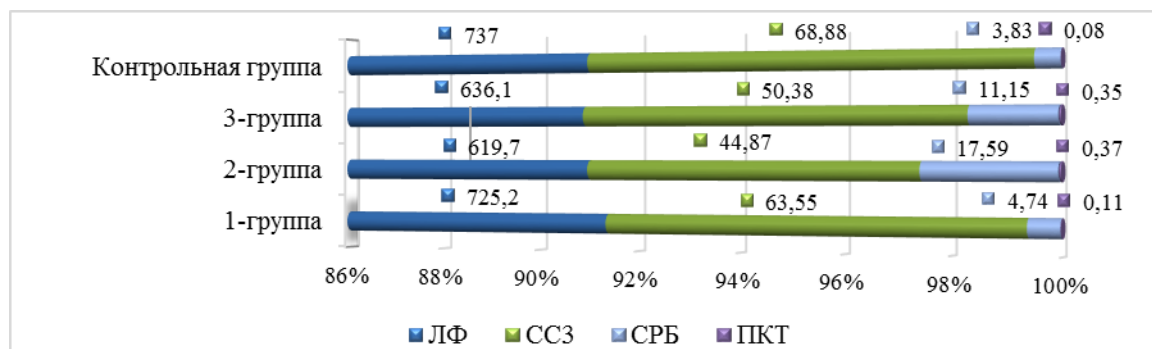


Рис. 4. Уровень белков острой фазы в вагинальном отделяемом женщин исследуемых групп.

анаэробный дисбиоз. Во 2-группе в 17,5% (7 женщин) случаев зафиксирован абсолютный нормоценоз, условный нормоценоз выявлен в 42,5% (17 женщин) случаев. У 5 (12,5%) женщин имел место выраженный анаэробный дисбиоз, у 11 (27,5%) умеренный анаэробный дисбиоз. У женщин 3-группы в 12,5% и 43,8% случаев состояние микробиоценоза влагалища соответствовало абсолютному и умеренному нормоценозу соответственно, но также имели место случаи выраженного (18,7% – у 6 женщин) и умеренного аэробно-анаэробного дисбиоза (25,0% – у 8 женщин).

Отмечена некоторая активизация цитокинового звена иммунитета через 3 месяца после лечения во 2- и 3-группах, которая достоверно выражается в отношении концентрации IL-6, TNFα и IL-10 ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Во 2- и 3-группах концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина через 3 месяца после лечения ( $17,59 \pm 6,49$ ,  $0,37 \pm 0,11$  нг/мл и  $11,15 \pm 3,13$ ,  $0,35 \pm 0,12$  нг/мл соответственно) не доходили до контрольных отметок, при этом выявленные различия приняли статистически значимый характер ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Уровни С3 компонента комплемента и лактоферрина во 2- и 3-группах достоверно отличались от контрольных значений ( $44,87 \pm 9,68$  и  $50,38 \pm 8,35$  нг/мл против  $68,88 \pm 7,05$  нг/мл,  $636,15 \pm 71,4$  и  $619,7 \pm 102,1$  нг/мл против  $737,00 \pm 28,33$  нг/мл соответственно;  $p > 0,05$ ). Такой уровень острофазных белков характерен для хронических инфекционных процессов, что отражает в определенной мере некоторую недостаточность иммунной защиты.

В качестве противорецидивной терапии (ПТ) были использованы пробиотики интравагинально в течение 10 дней.

Изучение динамики уровня цитокинов через 6 месяцев после первичного лечения у женщин, получавших дополнительную противорецидивную терапию показало, что концентрация IL-6, IL-8, TNFα и IL-10 во влагалищном содержимом практически не отличалась от контрольных данных ( $p > 0,05$ ). Изучение динамики уровня цитокинов у женщин через 6 месяцев после лечения в группах без противорецидивной терапии показало, что концентрация изучаемых цитокинов во влагалищном содержимом женщин значительно отличалось от аналогичных контрольных данных ( $p < 0,05$ ). В группах без противорецидивной терапии выявлены достоверно высокие значения С-реактивного белка и прокальцитонина относительно данных контроля ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом можно отметить, что применение дополнительной превентивной терапии оказывает благоприятное влияние на показатели неспецифической местной защиты. В группах женщин не получавших превентивную терапию, выявлены разносторонние колебания уровней изучаемых факторов гуморальной защиты. Произошедший сбой в работе иммунитета сочетался с увеличением роста условно-патогенной микрофлоры, что может служить риском рецидива бактериального вагиноза.

**Использованная литература:**

1. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения // Вестник РГМУ. – 2017. – №2. – С. 42–46.
2. Г. З. Ешимбетова, Н. Х. Шаикрамова Комплексный подход к лечению грибкового кольпита и бактериаль-

- ного вагиноза у беременных // Вестник врача, № 1 (102), 2022. С.70-72. DOI: 10.38095/2181-466X-20221032-70-72
3. Исанбаева Л.М., Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Шаикрамова Н.Х. Цитокиновый профиль у женщин с миомой матки // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 4. – С.126-129.
  4. Рахматуллаева М.М. Лечение бактериального вагиноза: проблемы и перспективы // Фарматека. – 2019. – Т.26, №6. – С.79-83.
  5. М. М. Рахматуллаева, Н. О. Наврузова Вагинальное полимикробное сообщество: его вклад в развитие бактериального вагиноза // Вестник врача, № 1 (98), 2021. С.151-159. DOI: 10.38095/2181-466X-2021981-151-159
  6. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Крысанова А.А., Будиловская О.В., Хуснутдинова Т.А., Шалепо К.В. Отдаленные результаты двухэтапного лечения бактериального вагиноза с применением антисептиков и пробиотиков // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т.9, №4. – С.19–28.
  7. Шокирова С.М., Исмаилова С.С. Изменения микробиоценоза слизистых влагалища и цервикального канала у беременных женщин // Медицинские новости. – 2015. – №8. – С. 65–67.
  8. Mitchell C, Fredricks D, Agnew K, Hitti J. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli are associated with lower levels of vaginal interleukin-1b, independent of bacterial vaginosis. Sex Transm Dis 2015; 42 (7): 358–63.
  9. Santos-Greatti MMV, da Silva MG, Ferreira CST, Marconi C. Cervicovaginal cytokines, sialidase activity and bacterial load in reproductive aged women with intermediate vaginal flora. J Reprod Immunol 2016; 118: 36–41
  10. Taylor BD, Holzman CB, Fichorova RN et al. Inflammation biomarkers in vaginal fluid and preterm delivery. Hum Reprod 2013; 28 (4): 942–52.