

**Министерство здравоохранения Азербайджанской
Республики**

**Азербайджанский Государственный Институт
Усовершенствования врачей им. А.Алиева**

На правах рукописи

Рзаева Лейла Фархад кызы

**Клинико-иммунологические аспекты рецидивирующего
бактериального вагиноза и совершенствование методов
лечения**

3222.01 – Дерматовенерология

Автореферат

**Диссертация на соискание ученой степени доктора
философии по медицине**

Баку – 2016

Диссертационная работа выполнена в Азербайджанском
Государственном институте усовершенствования врачей им.
А.Алиева

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук

Джавад-заде М.М.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Махмудов Ф.Р

Доктор философии по медицине

Кулиев С.Б.

Ведущая организация: Тбилисская Медицинская Академия им.
Петре Шотадзе (департамент дерматовенерологии)

Защита диссертации состоится «___»_____2016 года в «___»
на заседании Диссертационного Совета FD 03.041
Азербайджанского Государственного института
усовершенствования врачей им.А.Алиева
Адрес: AZ 1012, г.Баку, Тбилисский пр. квартал 3165

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Азербайджанского Государственного института
усовершенствования врачей им.А.Алиева

Автореферат разослан «___»_____2016 года

**Ученый секретарь
Диссертационного Совета
FD 03.041, д.ф.м.**

Ф.А.Алиев

Введение

Актуальность темы исследования.

Бактериальный вагиноз (БВ) является патологическим состоянием, представляющий собой общий инфекционный синдром, основой которого являются выраженные количественные и качественные изменения в структуре биоценоза влагалища с резким снижением (вплоть до полного исчезновения) ацидофильных лактобацилл, обусловленное усиленным ростом преимущественно облигатно и факультативно анаэробных микроорганизмов, с образованием полимикробных ассоциаций анаэробов (Анكيرская А.С. и др., 2009; Sobel JD., Hay P., 2010).

БВ заслуживает особого внимания, поскольку это один из наиболее распространенных и часто рецидивирующих видов инфекционных заболеваний полового тракта женщины.

Распространенность БВ в европейских странах и США достигает 64% (Кира Е.Ф., 2001), при этом наибольший процент приходится на женщин репродуктивного возраста - 19% и женщин с патологическими белями - 87% (Кира Е.Ф., 2012). В структуре воспалительных заболеваний половых органов его частота составляет 30-80% (Радзинский В.Е. и соавт., Байрамова Г.Р., 2012).

Опасность БВ обусловлена также тем, что он создает условия для манифестации инфекций передаваемых половым путем (ИППП), повышает риск ВПЧ-инфекции (а следовательно, развитию неоплазии шейки матки), может быть причиной различных нарушений течения беременности и послеродовых осложнений, значительно снижает качество жизни больных (Кира Е.Ф., 2012).

Несмотря на многочисленные исследования, многие вопросы этиологии и патогенеза заболевания остаются спорными и мало изученными. Одним из таковых остается вопрос о состоянии общего и локального иммунного статуса и его роли в развитии рецидивирующих форм заболевания и эффективности лечения. Данные полученные по состоянию общего иммунного статуса, в частности, по уровню Т- и В-клеточного звена и иммуноглобулинов, иммунологические исследования локального

иммунитета немногочисленны и их результаты противоречивы (Aboul Enien W.M., El Metwally H.A., 2005; Cherpes T.L. et al, 2008). Часть ученых выявляют повышение уровня иммунных показателей во влагалищном отделяемом (Aboul Enien W.M., El Metwally H.A., 2005; Cherpes T.L. et al, 2008), другие отмечают их нормальный (Fan S.R. et al, 2008) или даже сниженный уровень (Alvarez-Olmos M.I. et al, 2004; Campos A.C. et al, 2012).

Несмотря на большой арсенал медицинских препаратов в лечении БВ, выздоровление наступает лишь в 55,0 – 73,3% случаев (Кира Е.Ф., Муслимова С.З., 2008). Имеющиеся методы местной терапии основываются на антибактериальных препаратах, не дающих полной санации очага и при этом вызывают нарушения локального иммунитета и как следствие нередко возникновение рецидивов (Хамаганова И.В., 2007; Уварова Е.В. и др., 2010; Кира Е.Ф. и др., 2010). Методики лечения с использованием различных этиотропных препаратов, даже при длительном их применении, не дают достаточной терапевтической эффективности и приводят к рецидиву заболевания в течении первых трех месяцев у 20% больных (Bunge K.E. et al., 2009), а у 35-40% женщин в течении следующих 6 - 10 месяцев (Прилепская В.Н., 2010).

В настоящее время в руководствах и клинических протоколах многих стран иммунотерапия не указывается (UK National Guideline, 2012; CDC STD Guidelines, 2015; Brocklehurst P. Et al, 2013). Однако, полученные в последние годы данные показали достаточно высокую эффективность применения иммунотерапии, в частности, местного применения интерферонов в комплексном лечении урогенитальных инфекций (Уджуху В.Ю., Петрунин Д.Д., 2010).

Таким образом, проблема рецидивирующей формы БВ является актуальной и многие аспекты этой проблемы, в частности, изучение состояния общего и локального иммунного статуса и разработка обоснованной патогенетической терапии, требуют дальнейших исследований.

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемиологические особенности течения БВ, состояние общего и локального иммунитета у больных рецидивирующим течением

заболевания и на основе полученных данных усовершенствовать методы лечения с применением иммуномодулирующей терапии

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности течения БВ с рецидивирующим течением.
2. Исследовать клеточные факторы системного иммунитета у больных с рецидивирующим течением БВ.
3. Оценить состояние местного иммунитета влагалища по параметрам неспецифической иммунологической резистентности у больных с рецидивирующим течением БВ.
4. Изучить зависимость рецидивирующего течения БВ от нарушений общего и локального иммунитета.
5. На основании полученных клинико-иммунологических данных разработать схемы терапии с применением общих и местных неспецифических иммуномодулирующих препаратов, оценить эффективность иммуномодулятора Тилорона и метода локальной иммуномодуляции экстракорпорально стимулированными аутолейкоцитами в комплексной терапии рецидивирующей формы БВ.

Научная новизна результатов исследований:

1. Установлено, что у больных с рецидивирующим бактериальным вагинозом (РБВ) имеются лабораторные признаки воспалительной реакции, на что указывает наличие выраженной лейкоцитарной реакции и повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-2 во влагалищных мазках при исследовании локального иммунитета влагалища.
2. Несмотря на отсутствие клинических симптомов воспаления, наличие лабораторных признаков воспалительной реакции, дает основание рассматривать БВ как воспалительное заболевание.
3. Установлено, что в развитии рецидивирующего характера заболевания играет роль выявленный дефицит Т-клеточного звена иммунитета, со снижением общего пула Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), цитотоксических супрессоров (CD8⁺) и субпопуляционного индекса CD4⁺/CD8⁺, на

фоне выраженного снижения содержания IgA и фагоцитоза на слизистой оболочке влагалища.

Научно-практическая значимость результатов исследований:

1. Выявлено, что у больных с РБВ наиболее часто наблюдаются в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза (79,5%), гипотрофические и дистрофические изменения слизистой влагалища при кольпоскопии (соответственно 29,1% и 17,2%), что требует более тщательного обследования больных с РБВ с целью выявления фактов, способствующих развитию рецидивирующего течения заболевания.

2. Установлено, что применение иммуномодулирующего препарата Тилорон и локальной иммуномодуляции стимулированными аутолейкоцитами в комплексном лечении приводит к более выраженной нормализации как Т-клеточного звена иммунной системы, так и локального иммунитета, особенно при добавлении в комплексную терапию локальной иммуномодуляции стимулированными аутолейкоцитами, что приводило к уменьшению частоты рецидивов и увеличению сроков ремиссии.

3. Определение содержания ИЛ-1 β , ИФН- γ , ЦИК, IgA и фагоцитоза в вагинальной жидкости могут быть критериями для назначения и оценки эффективности применения системной и локальной иммуномодуляции у больных РБВ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. БВ является воспалительным инфекционным заболеванием, со слабовыраженными классическими клиническими и лабораторными признаками воспаления в силу наличия локальных иммунных изменений.

2. Рецидивирующая форма БВ развивается на фоне иммунодефицитного состояния клеточных факторов и повышения уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β ИЛ-2.

3. Применение в комплексной терапии РБВ препарата Тилорон и локальной иммунокоррекции стимулированными аутолейкоцитами приводят к повышению терапевтической эффективности, уменьшению количества рецидивов и увеличению

периода ремиссии, которое происходит за счет нормализации показателей системного и локального иммунитета.

Применение результатов в практике: Результаты полученные в ходе исследований внедрены в практическую деятельность Городского кожно - венерологического диспансера № 1 и в учебную программу кафедры дерматовенерологии АзГИУВ им. А.Алиева.

Публикации предложения: По теме диссертации опубликовано 6 статей и 2 тезиса в республиканских и зарубежных журналах.

Апробация исследования: Материалы завершенной диссертации доложены и обсуждены на межкафедральном семинаре 28 июня 2016 года (протокол № 2), апробация диссертационной работы проведена 14 сентября 2016 года на Апробационном Совете Диссертационного Совета по «Дерматовенерологии и Организации здравоохранения» за № 4657586869 ВАК при Президенте. Отдельные результаты и фрагменты исследований доложены на World Forum – Natural cataclysm & global problems of the modern civilization (Turkey, Istanbul, 2011), Научно-практическая конференция “Uşaqılıq yolunun qeyri-iltihabi xəstəliklərinin müalicəsinin müasir aspektləri” (Баку, 2015), Научно-практическая конференция (Гянджа, 2016).

Структура диссертации: Диссертация написана на русском языке и состоит из 134 страниц компьютерного текста. Исследовательская работа состоит из введения, 4 глав, заключения, практических рекомендаций, выводов и списка литературы. В тексте использовали 6 фото, 19 таблиц, 11 графиков. Список литературы состоит из 157 источников из которых 99 на русском и 58 на других иностранных языках.

Материалы и методы исследования

Научное исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии АзГИУВ им. А.Алиева на базе Городского кожно-венерологического диспансера № 1, где проводилось клиническое и инструментальное обследования больных, а иммунологические и биохимические исследования проводились на

базе Центральной научно-исследовательской лаборатории АзГИУВ им.А.Алиева

В исследование было включено 110 больных рецидивирующим течением БВ. Возраст больных колебался от 18 до 50 лет. Для исследования больные были отобраны по следующим критериям: давность заболевания от 2 до 8 лет; частота рецидивов 3 и более раза в год; отсутствие ИППП; отсутствие беременности, лактации и периода менструаций; отсутствие заболеваний с иммунодефицитными состояниями. Диагноз БВ ставился на основании общепринятых критериев R.Amsel (1984 год) при наличии у больных не менее 3 из 4 признаков.

Для проведения иммунологических и биохимических исследований, а также оценки эффективности различных схем терапии пациентки были разделены на три группы по 25 больных с РБВ, которым проводилась следующая терапия:

I Группа – Базисная терапия:

метронидазол - по 500 мг 2 раза в день - 7 дней

II Группа - Базисная терапия + Тилорон:

тилорон - по 0,125 г 1 раз в день - 2 дня; по 0,125 г через день - 16 дней (курсовая доза 1,25 г всего 10 таблеток)

III Группа - Базисная терапия + Тилорон + Аутолейкоцитотерапия:

аутолейкоцитотерапия – орошение слизистой влагалища активированными лейкоцитами 3 раза в неделю всего 6 процедур

Все отобранные для исследования больные проходили стандартное обследование, которое включало сбор и анализ анамнестических данных, общий и гинекологический осмотр пациенток. Для оценки состояния слизистой оболочки влагалища и шейки матки больным проводилась расширенная кольпоскопия до и после лечения, кольпоскопом Seiler (model 955) (USA) с увеличением объектива в 17,5 раз.

Включенные в схемы терапии препараты использовали в соответствии с общепринятыми рекомендациями и согласно инструкции.

Степень выраженности лейкоцитов в вагинальном отделяемом и цервикальном канале изучали в мазках (окраска по Граму) и оценивали как значительное при количестве более 50 в

поле зрения, умеренное от 20 до 50 лейкоцитов в поле зрения, в пределах нормы от 1 до 20 лейкоцитов в поле зрения.

Для получения стимулированных аутолейкоцитов у больной брали 5 мл венозной крови в пробирку, которую ставили в термостат при температуре 37°C на 1 час. После отделения лейкоцитарной массой к ней добавляли 0,1 мл имунофана (50 мкг/мл) и инкубировали в термостате 1 час при температуре 37 °C. Перед проведением локальной иммунокоррекции к стимулированным аутолейкоцитам добавляли 5 мл физиологического раствора (NaCl 0,9%) и проводили орошение влагалища. Процедуру выдерживали до 15 минут.

Эффективность лечения оценивалась с помощью контрольных исследований непосредственно после терапии, а изучение отдаленных результатов лечения с целью оценки частоты рецидивов и длительности межрецидивного периода проводилось через 3, 6 и 12 месяцев после терапии.

Объектами для иммунологических исследований служили образцы крови, сыворотки и вагинальная жидкость больных РБВ и здоровых женщин. Кровь и сыворотку использовали для оценки общей иммунореактивности организма следующими методами: фенотипирование лимфоцитов для определения субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD13⁺, CD95⁺), с применением панели моноклональных антител фирмы «Сорбент» (Москва).

Содержание IgG, IgM, IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, а количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) тестом по Гриневичу.

Для определения интерлейкинового статуса ИЛ-1β, ИЛ-2 и ИФН-γ использовали иммуоферментный метод набором фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Уровень биохимических показателей амилазы и трансферрина определяли набором фирмы «Human».

Статистическую обработку данных проводили с применением программ статистического анализа Microsoft Excel-2007. Использовались следующие методы статистического анализа: оценка достоверности различий средних для количественных признаков с нормальным распределением по критерию Стьюдента

(t), оценка достоверности различий средних для количественных признаков с ненормальным распределением по критерию Манна-Уитни (U) для несвязанных выборок и по критерию Вилкоксона (W) для связанных выборок. Проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициентов парной корреляции Пирсона (r).

Результаты исследований и их обсуждение

Обследовано 110 пациенток РБВ, средний возраст которых составил $33,3 \pm 0,7\%$ (от 18 до 50 лет), при этом наибольшее число больных (70%) приходилось на возраст 20-35 лет. Преобладающей категорией были домохозяйки - 94(85,5%) и служащие - 16 (14,5%), зарегистрированные браком - 80 (72,7%), а в разводе - 8(7,3%) женщин, не состоящие в браке на момент обследования - 22(20%) женщины.

Репродуктивный анамнез показал, что роды (и не одни) имелись у 47 женщин (42,7%), медицинские аборт у 39 женщин (35,5%), самопроизвольные выкидыши у 4 (3,6%). До момента обследования не были беременны 29 (26,4%) женщин.

Из анамнеза выявлено что 68 (61,8%) женщин болели различными инфекциями передаваемые половым путем (хламидиоз-24,5%, уреаплазмоз-24,5%, микоплазмоз-2,7%, ВПЧ-9%, микс-инфекции-19%).

Установлено, что у 79,1% больных с рецидивирующим течением в анамнезе имелись ВЗОМТ, а кольпоскопические исследования этих больных выявило у 29,1% гипотрофические и у 17,2% дистрофические изменения слизистой оболочки влагалища, что требует более тщательного обследования этой группы больных на наличие сопутствующих гинекологических и в особенности онкологических заболеваний.

Изучение лейкоцитарной реакции слизистой оболочки влагалища показало, что у больных РБВ отмечается выраженная лейкоцитарная реакция при наличии лейкоцитов более 20 в поле зрения у 60,9% больных, хотя клинически при визуальном осмотре отсутствовали признаки воспалительной реакции. При расширенной кольпоскопии у 11,8% больных наблюдалась гиперемия слизистой шейки матки и влагалища. Эти данные могут

говорить о субклиническом характере воспаления и недостаточном иммунном ответе на процессы дисбиоза влагалища.

Изучение клеточных факторов иммунитета проведено у 75 пациенток РБВ и у 20 практических здоровых женщин. Иммунологические исследования выявили, что у больных РБВ имеются нарушения, как со стороны клеточных факторов, так и фагоцитарной активности нейтрофилов. У больных БВ выявлено статистически достоверное снижение СДЗ+-клеток, СД4+-клеток, субпопуляционного индекса СД4+/СД8+ в периферической крови.

Комплексная оценка клеточных факторов иммунитета с использованием частотного анализа, включающего 9 параметров клеточных факторов выявило, что у больных РБВ степень иммунных расстройств лежит в интервале от 1 до 33% и это соответствует I степени иммунных расстройств.

Концентрация ИФН- γ в период обострения была равна $15,0 \pm 0,4$ пг/мл и статистически достоверно (в 1,5 раза, $p < 0,005$) превышала уровень нормы ($9,9 \pm 1,3$ пг/мл). Уровень ИЛ-1 β в вагинальной жидкости у больных РБВ до лечения составил $66,4 \pm 2,1$ пг/мл и это значение было статистически выше средней величины у практически здоровых почти в 11,8 раз ($5,6 \pm 0,4$ пг/мл) ($p < 0,001$).

При биохимическом исследовании влагалищной жидкости выявлено повышение активности α -амилазы у больных с РБВ – в среднем ее уровень составил $30,3 \pm 0,9$ мк/дл, (контроль $5,3 \pm 0,3$ мк/дл), что говорит об усилении процессов гидролиза, приводящих к повышению рН. При этом уровень трансферрина у наших больных в среднем составил $111,5 \pm 2,3$ мк/дл (в контроле $30,3 \pm 2,8$), которое можно расценивать как компенсаторное, а его снижение на фоне лечения свидетельствует о снижении бактериальной нагрузки.

Выявлено, что у большинства женщин до лечения во влагалищной жидкости наблюдалось повышенное значение IgM - $0,77 \pm 0,02$ г/л (в норме – 0) на фоне сниженной концентрации IgA и IgG. Уровень IgG и IgA в вагинальной жидкости в среднем был понижен и составил соответственно $2,6 \pm 0,04$ г/л, и $0,88 \pm 0,03$ г/л, что было в 1,7 и 1,4 раза ниже данных в контроле ($p < 0,05$). Средний уровень ЦИК в период обострения составил $26,8 \pm 0,6$

усл.ед. по сравнению с контролем $4,0 \pm 1,0$ усл.ед., на фоне значительного снижения фагоцитоза нейтрофилов влагалищной жидкости во всей группе больных и составил $4,9 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с нормой ($12,8 \pm 1,0\%$).

Таким образом повышение уровней ИЛ- 1β , ЦИК и IgM и снижение фагоцитоза нейтрофилов свидетельствует о развитии локальных иммунных воспалительных реакций, что позволяет относить БВ к воспалительным заболеваниям.

Было установлено, что при частоте рецидивов более 4 раз в год у больных РБВ отмечается статистически значимая тенденция к усилению имеющихся изменений практически всех показателей, что говорит о тесной взаимозависимости рецидивирующего течения заболевания и иммунодефицитного состояния.

В процессе лечения во всех 3 группах по всем критериям Amsel наблюдалась положительная динамика. «Ключевые клетки» во всех трех группах после лечения не определялись. Гомогенные выделения во всех трех группах после лечения соответственно выявились у 32%, 12% и 8% больных, а при pH-метрии, если базисная терапия приводила к восстановлению кислотности слизистой оболочки влагалища в 84% случаев, то применение как Тилорона так и местной аутолейкоцитарной терапии восстановило кислотность у 100% больных. Аминная проба показала, что после лечения отрицательный результат наблюдался соответственно в 72%, 84% и 92% случаев. Отмечалась тенденция к нормализации лейкоцитарной реакции слизистой влагалища наблюдаемая достоверно во всех группах (при контроле $4,1 \pm 0,7$ 1 группе - $12,7 \pm 1,4$; во 2 группе - $12,1 \pm 0,9$; в 3 группе - $9,4 \pm 0,8$), более выражена в 3 группе, где проводилась местная аутолейкоцитарная терапия.

При оценке кольпоскопической картины после лечения в сравнительных группах выявлено, что улучшение наблюдалось во всех трех группах, но наилучшая картина наблюдалась в третьей группе, где больным наряду с иммунотерапией проводилась аутолейкоцитотерапия. Локальное воздействие на местный иммунитет, видимо, вызвало более быстрое восстановление многослойного плоского эпителия влагалища.

Очень важным было изучение влияния общей и местной иммунокорректирующей терапии на частоту рецидивов в течение 1 года. Как показали наблюдения в 1 группе на 3, 6 и 12 месяцы соответственно наблюдалось 8%, 20% и 44% рецидивов, во 2 группе соответственно 0%, 8% и 16%, в 3 группе соответственно 0%, 4% и 8%.

Таким образом, применение иммунокорректирующего лечения Тилороном и местной аутолейкоцитарной терапии в комплексе повышает как непосредственную терапевтическую эффективность, так и приводит к уменьшению рецидивов.

Исходный уровень Т-лимфоцитов (СД3+) в периферической крови больных РБВ в среднем в 1-ой группе составил – $55,1 \pm 0,8\%$, во 2-ой группе – $54,7 \pm 0,8\%$, в 3-ей группе – $54,9 \pm 0,9\%$ и эти различия имели статистически достоверный характер ($p < 0,05$). После иммунокоррекции Тилороном во 2-ой группе параметр СД3+ - лимфоциты достоверно увеличился на 10% достигнув $60,2 \pm 0,8\%$, в 3-ей группе на 14% и составил $62,6 \pm 0,9\%$ ($p > 0,05$). В 1-ой группе с базисной терапией уровень Т-лимфоцитов повысился на 6%, но статистически достоверная связь отмечалась в интервале $p < 0,05$.

Уровни Т-хелперов (СД4+) в периферической крови были сопоставимы в обследуемых группах и составили в 1-ой группе – $29,3 \pm 0,5\%$, во 2-ой группе – $29,5 \pm 0,8\%$ и в 3-ей группе $32,1 \pm 0,7\%$. В динамике лечение уровень СД4+ - лимфоцитов повышался в 1-ой и 2-ой группах, а в 3-ей группе оставался на прежнем уровне.

Исходные уровни СД8+ - цитотоксических супрессоров в 1-ой группе составили – $27,2 \pm 0,7\%$, во 2-ой группе $25,2 \pm 0,8\%$ и в 3-ей группе – $26,8 \pm 0,7\%$. После лечения его уровень во 2-ой группе увеличивался на 10,6%, в 3-ей группе на 5,6 ($p < 0,05$). Субпопуляционный индекс (СД4+/СД8+) до лечения достоверно отличался в 1-ой и 3-ей группах и соответственно, составлял в 1-ой группе $1,08 \pm 0,03\%$ ($p < 0,05$), во 2-ой группе $1,18 \pm 0,08\%$ и в 3-ей группе $1,05 \pm 0,02\%$ ($p < 0,02$) и имел тенденцию к повышению после лечения.

Исследование уровней В-лимфоцитов до лечения выявило его незначительное повышение и составило в 1-ой группе

17,2±0,7%, во 2-ой группе 16,5±0,6% и в 3-ей группе 18,2±0,8%, что не имело достоверных отличий ($p>0,005$).

Содержание активационного маркера апоптоза CD95+ в группах больных до лечения было повышено и в среднем составляло в 1-ой группе 56,4±0,5%, во 2-ой группе 59,1±0,7%, в 3-ей группе 56,2±0,7%, что достоверно отличалось от данных практически здоровых ($p<0,05$). А после лечения наиболее снижений показатель отмечался в 3-ей группе и в среднем составил 51,2±0,8% ($p<0,05$). В 1-ой и 2-ой группах CD95+ изменялся статистически незначимо.

До лечения нами выявлено снижение функциональной активности нейтрофилов, и уровень фагоцитоза в 1-ой группе составил 54,3±0,6%, во 2-ой группе 52,8±0,9%, в 3-ей группе 52,5±1,1%. Такое снижение фагоцитарной активности характерно для острого воспалительного процесса, и может явиться предпосылкой для хронизации и рецидивирования заболевания. Статистически достоверное повышение фагоцитоза отмечало только во 2-ой и 3-ей группах. В этих группах показатель фагоцитоза возрос соответственно, в 1,2 раза составляя 62,5±0,9% ($p<0,05$) и 63,1±0,8% ($p<0,05$).

При анализе индивидуальных показателей было выявлено, что уровень IgM во влагалищной жидкости до лечения был повышен у всех пациенток и составлял в 1-ой группе 0,75±0,04г/л, во 2-ой группе 0,76±0,04г/л и в 3-ей группе 0,81±0,04г/л, при то что в контрольной группе он не определялся. После лечения оказалось, что наибольшее снижение уровня IgM наблюдалось в 3-ей группе до 0,33±0,03г/л, во 1-ой группе до 0,48±0,05г/л, во 2-ой группе до 0,35±0,04г/л.

Сниженный во всех группах до лечения уровень IgG (соответственно 2,6±0,07г/л, 2,7±0,08г/л и 2,58±0,09г/л ($p<0,05$), после лечения повышался в 1-ой группе на 7,1% до 2,8±0,1г/л, во 2-ой группе на 6,8% до 2,9±0,1г/л и наиболее значимо в 3-ей группе на 32% до 3,8±0,2г/л ($p<0,05$).

Уровень IgA в группах больных был снижен (соответственно 0,92±0,05г/л, 0,79±0,05г/л и 0,91±0,06г/л, при контроле 1,5±0,2г/л ($p<0,05$). На фоне проводимой терапии уровень IgA в 1-ой группе повысился на 20,7%, составлял в среднем

1,16±0,04г/л, во 2-ой группе на 41,5% составлял 1,35±0,04г/л и в 3-ей группе на 40,9% составлял 1,54±0,03г/л.

Исходный уровень ЦИК составлял в 1-ой группе 26,8±1,1 усл.ед., во 2-ой группе 27,6±1,0 усл.ед., в 3-ей группе 26,0±1,1 усл.ед., что было статистически достоверно повышено относительно контрольных данных (4,0±1,0 усл.ед., $p<0,05$). После окончания курса лечения во всех группах обследованных достигается уменьшение концентрации ЦИК во влагалищной жидкости, однако наиболее отчетливым оно было в 3-ей группе до 6,8±0,7 усл.ед., т.е. в 3,8 раза, в 1-ой группе до 11,2±0,8 усл.ед., т.е. в 2,3 раза, во 2-ой группе до 8,6±0,9 усл.ед., т.е. в 3,2 раза ($p<0,05$). При этом между 2-ой и 3-ей группами показателей ЦИК достоверных различий не имели ($p>0,005$), а между 1-ой и 3-ей группами различия были достоверны ($p<0,05$).

Таким образом, использование только Тилорона приводило к снижению уровня ЦИК в 3,2 раза, а Тилорон + локальная иммунокоррекция снижало уровень ЦИК в 3,8 раза ($p<0,05$).

После проведенного лечения было отмечено снижение содержания цитокинов во влагалищной жидкости во всех трех группах, наиболее существенные в 3-ей группе, в которой уровень ИЛ-1β снизился с 66,9±1,6 пг/мл до 6,8±0,2 пг/мл ($p<0,001$). Показатели ИЛ-1β снизились в процессе лечения на 81,2% в 1-ой группе, на 87,7% во 2-ой группе и в 3-ей группе на 89,85%.. Обнаружена достоверная разница ($p<0,05$) между содержанием ИЛ-1β во влагалищной жидкости между группами 1-ой и 3-ей ($p<0,001$) и между группами 2-ой и 3-ей ($p<0,05$).

Наряду со снижением уровня ИЛ-1β отмечалась тенденция и незначительное снижение уровня ИЛ-2 в 3-х группах больных РБВ. Содержания во влагалищной жидкости уровня ИЛ-2 уменьшалось на 2,6% в 1-ой группе, на 2,5% во 2-ой группе, в 3-ей группе на 4,5%. Статистически значимых различий в содержании ИЛ-2 во влагалищной жидкости между группами после лечения выявлено не было ($p<0,05$).

Таким образом, полученные нами данные более высоких уровней основного провоспалительного цитокина ИЛ-1β во влагалищной жидкости у больных РБВ до лечения, говорит об активном уровне протекания воспалительных реакций и высоком

уровне иммунной обусловленности этого процесса. На фоне проводимого лечения происходило уменьшение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-2 во влагалищной жидкости во всех 3-х группах, что объясняется эффективностью проводимого общего антибактериального лечения. Вместе с тем, после комплексной терапии и иммунокоррекции показатели ИЛ-1 β и ИЛ-2 во 2-ой и 3-ей группах приближались к норме и практически не отличались от них.

Наряду с провоспалительным цитокином во влагалищной жидкости отмечалась положительная динамика уровня ИФН- γ . Его изначально высокий уровень во влагалищной жидкости можно объяснить высоким уровнем ИЛ-1 β (взаимосвязь, которых при воспалении взаимообусловлена), а также инфекциями. Включение в терапию РБВ иммуномодулятора Тилорона и локальной иммунокоррекции аутолейкоцитотерапией способствовало снижению концентрации ИФН- γ , что говорит о целесообразности применения общей и локальной иммунотерапии при РБВ.

Выводы

1. У больных с рецидивирующим бактериальным вагинозом наиболее часто наблюдаются в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза (79,5%) и гипотрофические изменения слизистой влагалища при кольпоскопии (29,1%), что может способствовать рецидивирующему течению заболевания.

2. У больных с рецидивирующим бактериальным вагинозом средняя лейкоцитарная реакция во влагалищных мазках составила $26,9 \pm 2,3$, при этом количество лейкоцитов более 20 в поле зрения наблюдалось у 60% больных, что свидетельствует о наличии лабораторных признаков воспалительной реакции.

3. У больных с рецидивирующим БВ статистически достоверно увеличивается локальная выработка основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β ($66,4 \pm 2,1$ против $5,6 \pm 0,4$) при одновременном увеличении ИФН – γ ($15,0 \pm 0,4$ против $9,9 \pm 1,3$), ЦИК ($26,8 \pm 0,6$ против $4,0 \pm 1,0$), что говорит о наличии иммунологических признаков воспалительной реакции.

4. При рецидивирующем БВ выявлен дефицит Т-клеточных факторов иммунитета, со снижением общего пула Т-лимфоцитов (СД3+), Т-хелперов (СД4+), цитотоксических супрессоров (СД8+), и субпопуляционного индекса СД4+ / СД8+, и выраженное снижение содержания IgA и фагоцитоза на слизистой оболочке влагалища, что особенно выражено у больных с частотой рецидивов более 4-х раз в год и длительностью заболевания более 2-х лет, что свидетельствует об их роли в развитии рецидивирующего характера заболевания.

5. Применение иммуномодулирующего препарата Тилорон и локальной иммуномодуляции стимулированными аутолейкоцитами в комплексном лечении приводит к более выраженной нормализации как Т-клеточного звена иммунной системы, так и локального иммунитета, особенно выраженной при применении аутолейкоцитотерапии, что клинически выражалось в уменьшении частоты рецидивов и увеличении сроков ремиссии.

Практические рекомендации

1. Всем больным с рецидивирующим БВ показано углубленное клинико-инструментальное и лабораторное обследование с целью выявления сопутствующих инфекционных, воспалительных и хронических заболеваний органов малого таза и гениталий.

2. Больным с рецидивирующим БВ, в связи с повышенной частотой воспалительных заболеваний органов малого таза (79,5%), гипотрофических (29,1%) и дистрофических (17,2%) изменений слизистой влагалища, рекомендуется скрининг на онкологические заболевания.

3. Учитывая выявленные иммунологические изменения как системного, так и локального звена иммунитета рекомендуется включение общей и локальной иммуномодулирующей терапии соответственно Тилороном и экстракорпорально стимулированными аутолейкоцитами на первом этапе комплексной этиотропной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Рзаева Л.Ф., Агаджанова А.Х. Цитоморфологические особенности бактериального вагиноза // Биомедицина, 2011, №4, с.19-22
2. Садыхова Ф.А, Рзаева Л.Ф. Современное состояние проблемы бактериального вагиноза // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2011, № 1, s.26-30
3. Рзаева Л.Ф., Халилова Т.Ш., Садыхова Ф.Э. Природный цеолит и его избирательные адсорбционные возможности относительно бактериальной флоры // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2012, № 1, s.128-130
4. Рзаева Л.Ф., Сулейманова С.Ф., Гаймина Ю.А. К вопросу дисбиоза вагины у женщин с бактериальным вагинозом // Sağlamlıq 2012, № 2, s. 111-114
5. Cavad-zadə M.M., Təhməzov R.Ə., Eyvazov V.E., Rzayeva L.F. Bakı şəhərində Ch.Trachomatis və M.Hominis-in mono- və mikst-infeksiyalar formasında yayılmasının xüsusiyyətləri // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2013, №4, s.130-133
6. Джавад-заде М.М., Керимов С.Г., Рзаева Л.Ф. Оценка локального иммунитета по уровню ИФН-γ и лейкоцитов у больных бактериальным вагинозом с рецидивирующим течением в динамике лечения Ловамаксом // / V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın tezislər toplusu. Bakı, 2016, s.104-105
7. Рзаева Л.Ф. Эффективность Тилорона в комплексной терапии больных рецидивирующим бактериальным вагинозом // Клиническая дерматология и венерология , Москва, 2016, №4, с. 103-106
8. Рзаева Л.Ф., Джавадзаде М.М., Керимов С.Г. Апоптоз лимфоцитов и клеточные факторы иммунитета у больных бактериальным вагинозом. / X International scientific and practical conference “International scientific review of the problems and prospects of modern science and education”, Boston, USA, February 7-8, 2016, International scientific review, February 2016, №2(12), p. 251-253

Rzayeva L.F.

Residivləşən bakterial vaginozun kliniki - immunoloji aspektləri və müalicənin təkmilləşdirilmə üsulları

Xülasə

Residivləşən bakterial vaginoz (RBV) aktual problemlərdən biri kimi qalmaqla bərabər, onun ümumi lokal immun statusu və patogenetik şəkildə əsaslandırılan terapiya səviyyəsi kimi aspektləri daha dəqiq tədqiqatların aparılmasına ehtiyac duyur.

Elmi işin məqsədi, RBV klinik-epidemioloji xassələrinin axarını müəyyən edib öyrənməkdən, xəstələrdə ümumi lokal immuniteti aşkar etməkdən, bunun da sayəsində əldə edilən nəticələr əsasında immunomodulyar terapiyanın tətbiqi işini daha da mükəmməlləşdirilməsindən ibarətdi

Tədqiqat 110 RBV xəstələr üzərində aparılmışdı ki, onların üzərində klinik, kolposkopik, laborator, immunoloji və biokimyəvi tədqiqatları aparılmışdı.

Məşğyyətin edilmədir ki, RBV xəstələrində iltihab reaksiyalarının laborator əlamətləri vardır (vaginal yaxmalarda L-1 və L-2 yığılmasıdır), bu da bizim RBV iltihaba meyilli olan xəstəlik kimi tanınmasına əsas verir. Xəstəliyin residiv şəkildə inkişaf etməsində, məşğyyətin olunmuş immunitet zəifləməsinin T hüceyrəsindəki yaranan defisitlə olmasıdır ki, bu da gənc və ya qadınların selikli qişasında T limfositinin (CD3+), T helperlərin (CD4+), sitotoksik supressorların (CD8+) subpopulyasiya indeksinin (CD4+/CD8+) azalması ilə izah edilir.

Kompleks müalicədə immunomodulyator Tiloron preparatının və stimullaşdırıcı autoleykositlərlə lokal immunomodulyasiyalar, həm normallaşmada üzngə daha qabarıq gücün T hüceyrəli immun sisteminin hissəsi, həm də autoleykositoterapiyanın tətbiqi zamanı xüsusi olaraq sezişən lokal immuniteti kliniki terapevtik effekti yaxşılaşdıraraq, residiv tezliyini azaltmaqla remissiya vaxtının uzadılır.

Rzayev L.F.

Clinical and immunological aspects of recurrent bacterial vaginosis and improved methods of treatment

Summary

Recurrent bacterial vaginosis (RBV) is one of the actual problems of medicine and many aspects of this problem, in particular the study of the state of general and local immune status and development of pathogenetically substantiated therapy require further research.

The objectives of this work was the study of clinical and epidemiological features of the course of RBV, the state of general and local immunity in patients with recurrent disease, and the improvement of treatment methods with the use of immunomodulatory therapy, based on these data

The study was conducted on 110 patients with RBV, which clinical, colposcopic, laboratory, immunological and biochemical studies have been carried out.

It was found that patients with RBV have laboratory signs of inflammatory response (increased levels of IL-1.β and IL-2 in vaginal smears) that gives the basis to consider the RBV as an inflammatory disease. Identified deficiency of T-cell immunity with reduction of the total pool of T lymphocytes (CD3+), T-helper cells (CD4+), cytotoxic suppressors (CD8+) and subpopulation index of CD4+ / CD8+ on the background of significant decrease of IgA and phagocytosis in the vaginal mucous membrane play a role in development of recurrent nature of the disease.

Application of the immunomodulatory drug Tilorone and local immunomodulation by stimulated autoleukocytes in the complex treatment leads to a more significant normalization of T-cell component of the immune system as well as local immunity, especially pronounced when applied autoleukotherapy that have clinical manifestation in

improvement of therapeutic efficiency and decrease of frequency of the relapses and in increased remission time.

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
Ə.ƏLİYEV adına AZƏRBAYCAN DÖVLƏT HƏKİMLƏRİ
TƏKMİLLƏŞDİRMƏ İNSTİTUTU**

Əlyazması hüququnda

LEYLA FƏRHAD qızı RZAYEVA

**Residivləşən bakterial vaginozun kliniki - immunoloji aspektləri və
müalicənin təkmilləşdirilmə üsulları**

3222.01 – dəri və zöhrəvi xəstəlikləri

**Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsini almaq üçün
dissertasiya işinin**

A V T O R E F E R A T I

Bakı - 2016