

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Нурадиловой Дины Максатовны на тему «Клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100-«Медицина»

Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин во всем мире представляют огромную медико-социальную и экономическую проблему вследствие их широкой распространенности, негативного воздействия на детородную функцию женщин, здоровье матери и ребенка и, как следствие, нации в целом.

До сих пор нет единого взгляда на определение этой группы заболеваний. Наиболее приемлемым считается определение ВЗОМТ, как группы самостоятельных нозологических заболеваний верхних отделов репродуктивного тракта, проявляющихся как изолированное заболевание или как любая комбинация эндометрита, сальпингита, оофорита, пиосальпинкса, tuboовариального абсцесса и тазового перитонита [Brunham RC., Gottlieb SL., Paavonen JN., 2015].

В мире ежегодно заболевает ВЗОМТ около 350 млн. женщин, у большинства из них развиваются хронические воспалительные заболевания репродуктивных органов, которые в 15% случаев приводят к эктопической беременности, а в 40-85% случаев могут привести к бесплодию [Catherine L Haggerty, Patricia A Totten, Gong Tang et al., 2016]. Безуспешные попытки экстракорпорального оплодотворения во многих случаях также связаны с наличием ИППП [Dimitra Moragianni, George Dryllis, Panagiotis Andromidas et al., 2019].

Отмеченный в последнее время во всем мире, в том числе и в странах СНГ, рост заболеваемости ВЗОМТ связан с возросшей миграцией населения, изменением норм морали и проституцией [Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2012].

Многие исследователи отмечают изменение клинической картины и исходов ВЗОМТ у современных женщин. Так, имея стертые, малосимптомные течение, они могут привести к осложнениям, имеющим самые тяжелые последствия, вплоть до необходимости хирургического вмешательства [Sweet R.L., 2012, Xin Tao, Shu-qi Ge et al., 2018, Dimitra Moragianni, George Dryllis et al., 2019].

Это связано, прежде всего, с изменением характера патогенной микрофлоры половых путей у современных женщин. Если раньше основными возбудителями ВЗОМТ считались *E.coli*, стафилококки, бактероиды, клостридии, пептострептококки и др., то в настоящее время большинство исследователей в качестве основных этиологических факторов хронического

воспалительного процесса в репродуктивных органах называют возбудителей инфекций, передаваемых половым путем [Eloisa Llata, Kyle T. et all., 2015, Arlene M. Butz, Ch. Gaydos, et all.,2016].

Так, в 70% случаев отмечены хламидийная и уреоплазменная инфекции, а в случае бесплодного брака в половых путях супругов наиболее часто определяются хламидии и/или уреоплазмы [Bernice M Hoenderboom, Birgit H V van Benthem et all., 2019].

Для хронических ВЗОМТ характерна полиэтиологичность так клиническая картина изолированного заболевания может быть обусловлена комбинацией микроорганизмов. И напротив, один возбудитель может вызвать воспалительные процессы различной локализации. Половые пути женщин довольно часто колонизируют протозойно-бактериально-грибковые ассоциации с формированием биопленок, что является одной из причин неэффективности стандартных методов лечения хронических ВЗОМТ.

На сегодняшний день в Казахстане практически нет публикаций, посвященных проблеме урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ.

Хроническое воспаление половых путей у женщин, обусловленное ИППП, является также фактором риска онкогинекологической патологии [de Martel C., Georges D., Bray F. et all., 2018, Ferlay J., Ervic M. Et all., 2020].

В настоящее время определенными трудностями представляет лабораторная верификация урогенитальных инфекций. Широкое использование в практике метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) повысило возможности лабораторной диагностики ИППП. Но в некоторых случаях, когда инфекция продолжает рецидивировать, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, возникает необходимость определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Нарушение иммунологических механизмов защиты половых путей женщины также может способствовать развитию воспалительных заболеваний репродуктивного тракта и хронизации урогенитальных микст-инфекций, что диктует необходимость адекватной и рациональной иммунокоррекции.

Таким образом, актуальность проблемы определяется широким распространением воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, их негативным влиянием на репродуктивное здоровье населения и низкой эффективностью стандартных методов лечения, осуществляемых без учета этиологических факторов ВЗОМТ и иммунологической реактивности макроорганизмов.

Цель диссертационного исследования

Изучить клинико-иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, ассоциированных с урогенитальными микст-инфекциями у женщин репродуктивного возраста и разработать этиопатогенетически обоснованные методы лечения.

Предмет исследования

Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин репродуктивного возраста.

Объект исследования

2360 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в возрасте от 18 до 45 лет, отобранных по данным обращаемости в Региональный диагностический центр. После лабораторной диагностики 4720 образцов биоматериала, полученного при помощи соскоба из цервикального канала и уретры (по 2 образца от каждой женщины) на наличие возбудителей урогенитальных инфекций были отобраны 112 женщин, в чьих образцах были идентифицированы 6 и более возбудителей (основная группа).

Контрольную группу составили 100 женщин аналогичного возраста без гинекологической патологии с отрицательными результатами на наличие урогенитальных инфекций. В исследовании не было ограничений по расовой, этнической и религиозной принадлежности, представлены женщины различных национальностей, проживающие в регионе.

Критериями для включения были:

- 1) Женщины 18-45 лет
- 2) Женщины, страдающие ВЗОМТ (эндометрит, сальпингоофорит, латентное хроническое течение, ранее перенесенный острый воспалительный процесс, с рецидивами)
- 3) Женщины не получали иммуномодуляторы в течение предшествующих 6 месяцев

Критериями для исключения были:

- 1) Девственницы
- 2) Беременные женщины
- 3) Женщины, кормящие грудью
- 4) Женщины до 18 лет и старше 45 лет
- 5) Женщины с пельвиоперитонитом, параметритом, tuboовариальным абсцессом, с острым и подострым течением ВЗОМТ
- 6) Женщины в менопаузе
- 7) Женщины с иммунокомпрометирующими заболеваниями (вирусные гепатиты В, С, ВИЧ, туберкулез, сахарный диабет, аутоиммунные и онкологические заболевания).

Все 112 женщин основной группы дали информированное согласие на участие в исследовании с соблюдением принципа добровольности и объяснением цели исследования, степени риска и защиты от рисков.

Среди женщин с ВЗОМТ преобладали лица в возрасте от 30 до 39 лет (41,8% от общего количества обследованных). В возрасте от 20 до 29 лет было 33 женщины (29,5%), в возрасте 40-45 лет – 29 женщин (26,0%). Самый малочисленной была группа женщин младше 20 лет - 3 человека (2,7%). Возрастной состав лиц контрольной группы отличался незначительно.

Самую многочисленную группу (81,1%) составили женщины титульной нации (казашки), 13,4% обследованных женщин были русские, 2,7% - уйгурки,

1,5% - корейки и 1,0% - украинки. Распределение по социальному статусу и виду деятельности женщин с ВЗОМТ показало, что больше половины обследованных женщин (59,8%) не работало, количество женщин, занятых в сфере обслуживания было 19 чел. (17,0%), рабочих 10 (8,9%). Самой малочисленной была группа служащих (7,1%) и студенток (2,7%).

Большинство участниц исследования составили замужние женщины - 82 (73,2%), незамужних было 21 (18,7%), в разводе состояло 8 женщин (7,1%), 1 женщина состояла в гражданском браке (1,0%).

Методы исследования

- *Анамнестический метод*

Для выяснения комплекса жалоб и факторов риска всем 112 женщинам основной группы было проведено анкетирование с использованием специально разработанной анкеты, содержащей 29 вопросов и варианты ответа.

- *Общеклинические методы*

Обследование включало общий осмотр, гинекологический осмотр, лабораторные методы (общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования с определением глюкозы, АЛТ, АСТ, креатинина, общего билирубина), ультразвуковое исследование органов малого таза.

- *Специальные лабораторные методы*

1. Микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, влагалища и уретры
2. Вагинальная рН-метрия
3. Аминный тест
4. Бактериологический метод (культуральный)

Культуральный тест «AF-genital system» («Liofilchem, Италия») позволяет выявлять и идентифицировать микроорганизмы, наиболее часто обнаруживаемые в половых путях человека:

- *Escherichia coli*
- *Proteus spp.*
- *Pseudomonas spp.*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Streptococcus agalactiae (group B)*
- *Candida spp.*
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma spp.*
- *Trichomonas vaginalis*

Помимо этого, «AF-genital system» позволяет выявлять, подсчитывать полуколичественно и определять чувствительность к антибиотикам *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.*

5. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)

ПЦР-анализ определения ДНК *Chlamydia trachomatis* выполнялся на 6-канальном амплификаторе с оптической системой для проведения ПЦР и детекции в режиме «real time» «Rotor – Gene 6000» («Corbett Research», Австралия).

6. Проточная цитометрия – определение субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+CD56+, CD19+

Иммунологическое фенотипирование проводилось на проточном цитометре (BD "FACS Canto II", Becton Dickinson, США).

- *Методы оценки эффективности лечения*

Оценку эффективности методов лечения ВЗОМТ производили при помощи клинического обследования, микроскопических, бактериологических, иммунологических методов и методом ПЦР

- *Статистический анализ*

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере «Pentium IV» в операционной системе Microsofte Exel 2013 использованием пакета стандартных программ IBM SPSS Statistics 23.0 для Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Использовались параметрические и непараметрические методы, был рассчитан уровень статистической значимости (p), где критический уровень принимался равный или меньше 0,05. При уровне $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Задачи исследования

1. Изучить структуру, особенности клинического течения ВЗОМТ и сопутствующую гинекологическую патологию женщин репродуктивного возраста.
2. Изучить распространенность урогенитальных инфекций и антибиотикочувствительность уреаплазм и микоплазм у женщин с ВЗОМТ репродуктивного возраста.
3. Изучить состояние иммунологической реактивности женщин с ВЗОМТ, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями.
4. Разработать этиопатогенетически обоснованные методы лечения ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна

1. Впервые в РК исследованы клиничко-иммунологические аспекты ВЗОМТ, ассоциированных с урогенитальными микст-инфекциями (6 и более возбудителей).
2. Использован комплексный подход для верификации возбудителей урогенитальных инфекций с применением современных методов лабораторной диагностики – ПЦР в режиме «real time» и культуральный метод идентификации 12 возбудителей патогенных урогенитальных инфекций с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.
3. Впервые в РК предложены новые этиопатогенетически обоснованные подходы к лечению женщин с ВЗОМТ с учетом

антибиотикочувствительности возбудителей урогенитальных инфекций с элементами иммунокоррекции.

4. Доказано, что полноценная эрадикация возбудителей урогенитальных инфекций приводит не только к исчезновению клинических симптомов ВЗОМТ, но и к полному клиническому выздоровлению женщин, а в ряде случаев к восстановлению их репродуктивной функции.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1 Ведущим фактором в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин являются урогенитальные микст-инфекции, среди которых наиболее часто определялись хламидиоз, мико,- уреоплазмоз, бактериальный вагиноз, кандидоз и стафилококковая инфекция.
- 2 Современное течение ВЗОМТ характеризуется многообразием патогенной флоры с преобладанием возбудителей ИППП, многоочаговостью воспалительного процесса половых путей женщин и трансформацией клинической картины в 38,3% случаев в сторону стертых малосимптомных форм.
- 3 Для женщин с хроническими ВЗОМТ было характерно достоверное снижение субпопуляции Т-хелперов и натуральных киллерных клеток, играющих важную роль в своевременной элиминации внутриклеточных бактерий.
- 4 Разработанная схема эрадикации урогенитальных инфекций является этиопатогенетически обоснованным и эффективным методом лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста. Одновременное применение иммуномодулятора в эрадикационной схеме значительно повышает ее эффективность и переносимость лекарственных средств.

Практическое значение полученных результатов

- 1 Предложены наиболее информативные и достоверные методы лабораторной диагностики урогенитальных инфекций - уникальный бесприборный высокочувствительный и специфичный культуральный экспресс-тест культивирования и идентификации 12 патогенных возбудителей урогенитальных инфекций с определением чувствительности микоплазм и уреоплазм к 9 антибиотикам, который может быть внедрен даже на этапе первичной медико-социальной помощи и ПЦР в режиме «real time».
- 2 Для повышения эффективности диагностики и лечения ВЗОМТ предлагается концепция ведущей роли патогенных урогенитальных инфекций в рецидивировании, хронизации и возникновении осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста.
- 3 Для внедрения в практическое здравоохранение предложена схема эрадикации возбудителей урогенитальных микст-инфекций с учетом их антибиотикочувствительности.

Выводы

- 1 Среди клинических вариантов хронических ВЗОМТ у обследованных женщин преобладали сальпингоофорит (75,0%), хронический эндометрит (16,1%), реже встречалось сочетание эндометрита и сальпингоофорита (8,9%). Самой частой сопутствующей гинекологической патологией у женщин с ВЗОМТ был эндоцервицит (33,0%). У 21,4% женщин отмечено сочетание ВЗОМТ с рецидивирующим уретритом, у 17,0% с эктопией шейки матки, у 12,5% с нарушением менструального цикла, у 13,4% с нарушением репродуктивной функции, у 8% - с бартолинитом, у 8,0% - с кистами яичников, у 6,2% - с эндометриозом и у 5,3% - с миомой матки.
- 2 Наиболее часто из половых путей женщин с ВЗОМТ при помощи культурального метода высевались *Staphylococcus aureus* (67,3%), *Gardnerella vaginalis* (37,4%), *Candida spp.* (26,4%), *Ureaplasma spp.* (23,0%), *Mycoplasma hominis* (7,6%). *Chlamydia trachomatis* методом количественного ПЦР была идентифицирована у 8,3% женщин.
- 3 Исследование антибиотикочувствительности показало, что большинство штаммов уреаплазм и микоплазм высокочувствительны к доксициклину (99,5% уреаплазм и 98,3% микоплазм). Использование джозамицина нецелесообразно, т.к. чувствительность к нему проявили всего 63,3% уреаплазм и 15,6% микоплазм.
- 4 Для женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, ассоциированными с урогенитальными микст-инфекциями, были характерны однотипные изменения иммунологических показателей: депрессия реакций клеточно-опосредованного иммунитета – снижение удельного веса клеток с хелперным фенотипом ($p < 0,05$) и снижение содержания НК-клеток ($p < 0,05$).
- 5 Применение оптимизированной схемы этиотропной терапии ВЗОМТ способствовало снижению удельного веса женщин с влажными выделениями с 85,5% до 21% ($p < 0,001$), с болями в нижней части живота с 83,9% до 21,1% ($p < 0,001$), с генитальным зудом с 16,1% женщин до 3,2% ($p < 0,001$). После лечения диспареуния исчезла у всех женщин с ВЗОМТ.
- 6 Включение в оптимизированную схему лечения ВЗОМТ индуктора интерферона тилорон сопровождалось более быстрым и выраженным клиническим эффектом – удельный вес женщин с влажными выделениями снизился с 88,0% до 4,8% ($p < 0,001$), с тазовыми болями с 87,9% до 6,0% ($p < 0,001$). Генитальный зуд, диспареуния и дизурия прошли у всех женщин с ВЗОМТ, получивших комбинированную терапию (этиотропное лечение + иммуномодулятор).
- 7 Предложенная нами схема этиопатогенетически обоснованной терапии хронического воспалительного процесса половых путей женщин способствовала не только исчезновению клинической симптоматики ВЗОМТ, но и приводила к полной эрадикации возбудителей урогенитальных микст-инфекций. Использование оптимизированной схемы эрадикации с включением иммуномодулятора способствовало положительной динамике

показателей иммунологической реактивности – повышению количества зрелых Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), натуральных киллерных клеток ($p < 0,05$) и позволило добиться более быстрой ремиссии, а также улучшило переносимость антимикробных препаратов.

Личный вклад докторанта

Соискателем лично осуществлено планирование, определение цели и задач, проведено научно-методическое обоснование диссертационного исследования.

Автором лично осуществлены составление анкеты с целью определения факторов риска и субъективной симптоматики, анкетирование, общеклинический и гинекологический осмотр, иммунологическое обследование женщин основной и контрольной групп. Соискателем лично разработаны схемы эрадикации возбудителей урогенитальных микст-инфекций с использованием иммуномодулятора с последующей оценкой их эффективности.

Также лично осуществлены статистическая обработка данных и интерпретация всех полученных результатов. Диссертация написана и оформлена автором лично.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации доложены на:

- расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова №10 от 12.05.2022 г.

- заседании Научной комиссии по направлению «Хирургические заболевания» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова №7 от 7.06.2022 г.

- The Third International Emergency Medicine Symposium, Almaty, Kazakhstan at 29.03.2015 г.

- II Международный форум Республики Казахстан и Российской Федерации по проблемам современной клинической лабораторной диагностики, Казахстан, г. Алматы, 1-2 апреля 2015 г.

- IInd International Scientific and Practical Conference "Science and Education - Our Future". November 22-23, 2015, Ajman, UAE.

- VI съезд акушеров и гинекологов Республики Таджикистан, г. Душанбе, Республика Таджикистан, 2 декабря 2016 г.

- IInd International Scientific and Practical Conference «International Trends in Science and Technology» March 16, 2018, Warsaw, Poland.

- VI Международный конгресс КАМЛД «Современные междисциплинарные и интегральные технологии в лабораторной медицине», Республика Казахстан, г. Алматы, 19-20 апреля 2018 г.

- II Региональная конференция «Современные проблемы репродуктивной медицины», Республика Казахстан, г. Актау, 14-15 июня 2018 г.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 2 статьи в журналах, индексированных в базе данных Scopus, 4 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 7 публикаций в материалах Международных и

республиканских конференций. Получены 6 актов внедрения и 4 Авторских свидетельства.

Структура и объем диссертации

Диссертация выполнена в объеме 142 страниц и состоит из следующих глав: Введение; Современные представления об эпидемиологии, клинико-диагностических критериях и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы); Материал и методы исследования; Главы результатов собственных исследований («Распространенность урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ», «Клинико-иммунологическая характеристика ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста», «Результаты исследования эффективности патогенетически обоснованных методов лечения ВЗОМТ, ассоциированных с урогенитальными микст-инфекциями»); Обсуждение полученных результатов; Выводы; Практические рекомендации; Список использованных источников; Приложения.

Работа проиллюстрирована 19 таблицами, 27 рисунками, 3 приложениями. Библиографический указатель включает 243 источника на русском и иностранном языках.