

# Вагинальный дисбиоз и системный воспалительный ответ организма: энигма преэклампсии

О.В. Грищенко, И.В. Ляхно, А.Л. Ивченко, В.Л. Дудко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проведено изучение провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и С-РБ в плазме крови, концентрации SLPI в вагинальном секрете у 146 обследованных практически здоровых небеременных и беременных с нормоценозом влагалища, а также гинекологических пациенток и беременных в I триместре гестации с бактериальным вагинозом. Санацию влагалища проводили путем 2-кратного интравагинального использования Гексикона в форме раствора в виде ванночек с последующим назначением влагалищных свечей дважды в сутки. У пациенток с бактериальным вагинозом отмечено повышение уровня провоспалительных цитокинов, что сопровождалось повышенным их уровнем и С-РБ во время беременности и могло провоцировать развитие преэклампсии. Применение санации влагалища с помощью разработанной нами схемы привело к восстановлению нормального уровня SLPI, что обеспечило высокий уровень внеклеточных нейтрофильных ловушек, селективный бактерицидный эффект Гексикона и являлось эффективным методом профилактики преэклампсии.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, синдром системного воспалительного ответа, преэклампсия, Гексикон.

Проблема бактериального вагиноза (БВ) носит комплексный характер, экстраполируя свое влияние на реализацию репродуктивной функции женщины и демографическую безопасность. Представляя собой вагинальный дисбиоз, БВ ассоциирован с высоким уровнем осложненного течения беременности, неблагоприятными перинатальными исходами. Нарушение микробного пейзажа влагалища с гибелью лактофлоры и преобладанием анаэробных микроорганизмов проявляется не только в локальных изменениях защитных свойств эпителиального слоя влагалища и шейки матки, но и в системных изменениях иммунного статуса организма [1, 2, 5, 6, 8, 9].

В появлении метаболических нарушений при БВ играют роль декарбоксилазы анаэробной флоры, что приводит к образованию из аминокислот биогенных аминов. Слученные в просвете влагалища клетки эпителия служат субстратом для жизнедеятельности гарднерелл. Истощение эпителиальных запасов гликогена исключает возможность существования лактобактерий [5, 6]. Разрушение биослоя слизистой оболочки сопровождается отсутствием растворимых антимикробных факторов, прежде всего, катионных пептидов вагинального и цервикального секрета. У пациенток с БВ значительно уменьшено содержание оксида азота, дефенсинов, секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI), лактоферрина, миелопероксидазы и прочих веществ, выполняющих защитные функции [1, 2, 3]. Эти вещества высвобождаются при деградации нейтрофильных гранулоцитов и образуют нейтрофильные внеклеточные ловушки. SLPI можно рассматривать как один из пусковых механизмов, приводящих в движение клеточные механизмы воспалительной реакции. SLPI подавляет действие целого ряда протеаз, включая эластазу, трипсин и катепсин G, то есть осуществляет защиту тканей

от повреждающего действия чрезмерного иммунного ответа. Процессы киллинга патогенной флоры также осуществляются путем фагоцитоза нейтрофильными гранулоцитами и модулируются продукцией цитокинов и взаимодействием с цитокиновыми рецепторами [1, 5].

Известно, что у пациенток с БВ повышен уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [8, 9]. Изначально высокий уровень этих веществ во время беременности может провоцировать гиперергический вариант синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и приводить к преэклампсии (ПЭ). Это происходит на фоне повышенной продукции плаценты цитокинов, сосудистого эндотелиального фактора роста и вазоконстрикторов, тромбофилии, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [7, 10]. Поэтому локальный вагинальный дисбиоз сопровождается активацией функций стресс-реализующих систем и служит основой для развития генерализованного сосудистого спазма на фоне гиперсимпатикотонии и шокогенных реакций у беременных с ПЭ.

Не вызывает сомнения необходимость санации пациенток в комплексе прекоцепционной подготовки и лечения беременных с БВ, что снижает частоту невынашивания, синдрома задержки внутриутробного роста (СЗВУР) плода, ПЭ и инфекционно-воспалительных заболеваний пуэрперии [4–6]. Необходим поиск оптимального метода лечения пациенток с БВ. Основные требования к препарату: высокий бактерицидный эффект в отношении анаэробов и гарднерелл, отсутствие токсического влияния на лактофлору, возможность использования при беременности. Вызывает интерес использование Гексикона в форме раствора и мягкой лекарственной формы – свечей у пациенток с БВ. Благодаря катионному механизму взаимодействия с микроорганизмами исключается влияние на лактобактерии и катионные пептиды вагинального секрета. Прямой бактерицидный эффект Гексикона может быть потенцирован взаимодействием с нейтрофильными гранулоцитами биослой слизистой оболочки. Наличие Гексикона в форме раствора позволяет надеяться на быструю элиминацию свободных эпителиоцитов, гарднерелл и анаэробов.

**Целью работы** было изучение маркеров ССВО у беременных с БВ на фоне лечения Гексиконом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 142 пациентки, которые были разделены на несколько клинических групп. К I группе было отнесено 30 практически здоровых небеременных. Во II группе было 32 гинекологические пациентки с БВ. В III группе под наблюдением находились 34 беременные без экстрагенитальной и гестационной патологии с нормоценозом влагалища. В IV группе было 46 беременных, у которых был обнаружен БВ и отсутствовали экстрагенитальные заболевания. Обследованные беременные были в сроках гестации 12–16 нед. Лечение БВ пациенткам II и IV групп проводили 8-дневным курсом путем 2-кратного интравагинального ис-

Показатели уровня цитокинов, С-РБ и SLPI у обследованных пациенток

Название показателя, ед. изм.	I группа	II группа	III группа	IV группа
IL-1, пг/мл	8,2±1,2	13,6±2,8*	16,5±2,4*/**	28,4±5,2*/**/**
IL-6, пг/мл	3,4±0,6	4,8±0,6*	5,8±0,6*/**	21,4±4,6*/**/**
TNF-α, пг/мл	2,8±0,5	6,2±1,4*	20,5±3,5*	42,3±6,1*/**/**
С-РБ, мг/л	1,2±0,1	1,3±0,3	2,2±0,3*/**	3,6±0,8*/**/**
SLPI, пг/мл	5,1±0,5	4,6±0,4*	5,4±0,5*/**	4,8±0,4*/**/**

Примечания: \* – достоверно в сравнении с контролем (p<0,05); \*\* – достоверно в сравнении со II группой (p<0,05); \*\*\* – достоверно в сравнении с III группой (p<0,05).

пользования раствора Гексикона в виде ванночек с последующим назначением влагалищных свечей Гексикон дважды в сутки.

Диагноз БВ устанавливали на основании следующих критериев: повышение рН вагинального отделяемого более 4,5, которое определяли с помощью универсальных индикаторных полосок с диапазоном измерения рН 0–12 (Lachema, Чехия), положительного аминного теста с 10% раствором КОН и наличия в мазках «ключевых клеток».

Всем обследованным пациенткам проводили бактериологическое исследование вагинального содержимого, обследование на микоплазменную и уреоплазменную инфекцию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), определение концентрации цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF-α), С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке периферической крови и SLPI в вагинальном секрете методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Протеиновый конур» (Россия) и «HyCult biotechnology» (Нидерланды).

Полученные результаты обработаны статистически методами параметрической статистики (среднее – М, ошибка – m) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

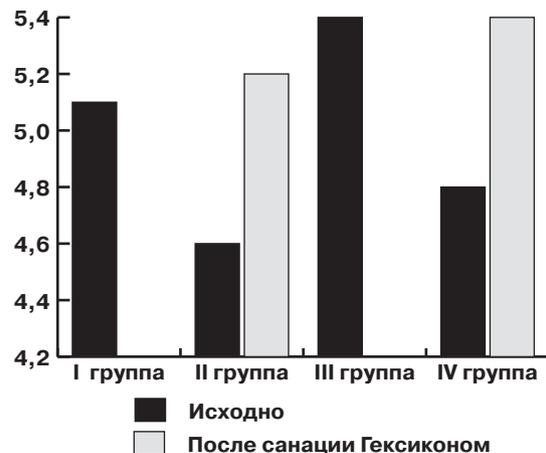
### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных инфектологических исследований у пациенток с БВ было установлено наличие следующих микроорганизмов и простейших во II и IV группах соответственно: Gardnerella vaginalis – 100% и 100%, St. epidermidis – 81,3% и 80,6%, E. coli – 68,8% и 71,4%, St. fecalis – 62,5% и 65,2%, Bacteroides – 56,25% и 58,7%, Ureaplasma – 18,8% и 19,5%, Mycoplasma – 15,6% и 15,2%, другие – 12,5% и 13%. У женщин с БВ бактериологически были обнаружены грибы рода Candida, что составило 21,9% во II группе и 21,7% в IV группе. Полученные данные свидетельствовали о преобладании ассоциаций микробов, простейших и дрожжевых грибов, что демонстрировало глубокие нарушения вагинального биотопа.

Уровень провоспалительных цитокинов, С-РБ и SLPI у обследованных пациенток значительно отличался (таблица). Обращали на себя внимание повышенные уровни провоспалительных цитокинов «первой линии» у больных БВ. При этом концентрация этих веществ и С-РБ у пациенток с нормоценозом влагалища была выше во время беременности. Это подтверждает мнение, что беременность даже в физиологических условиях сопровождается воспалением [10]. Наличие БВ можно рассматривать как неблагоприятный фон, приводящий к активации как местных, так и системных реакций организма, задействованных в едином каскаде воспалительного ответа. Повышение уровня IL-1, IL-6 и TNF-α демонстрировало повышенную активность макрофагов и гранулоцитов со смещением баланса в сторону цитолитиче-

ских Т-лимфоцитов и лимфокинактированных киллерных клеток. Это создавало дополнительные условия для экспрессии IL-6 и TNF-α и повреждения эндотелия сосудов. Эндотелиальная дисфункция в дальнейшем могла провоцироваться на нарушения гемодинамики, гиперкоагуляцию и манифестацию ПЭ. Известна роль IL-1 в стимуляции острофазных белков [7]. Тем не менее, повышение концентрации С-РБ у обследованных женщин с БВ отмечено только у беременных IV группы.

Полученные результаты позволяют считать, что уровень SLPI при беременности возрастает, а на фоне БВ снижается (таблица). Ассоциированное с беременностью повышение концентрации SLPI в вагинальном секрете можно рассматривать как защитную реакцию, способствующую «самоочищению» влагалища. Анаэробная микрофлора влагалища у пациенток с БВ снижает активность нейтрофильных гранулоцитов в отношении продукции растворимых антимикробных факторов. Санация влагалища с помощью разработанной нами схемы последовательного использования Гексикона в форме раствора и свечей привело к восстановлению нормального уровня SLPI. Концентрация этого вещества по окончании лечения составила 5,2±0,8 и 5,4±0,6 у пациенток II и IV групп и не отличалась от значений практически здоровых небеременных и беременных (рисунок). По-видимому, активация факторов противомикробной защиты и высокий бактерицидный эффект Гексикона обусловили клинически и лабораторно доказанное выздоровление у 100% пациенток II и IV групп. Элиминация сопутствующей кандидозной инфекции у части обследованных женщин могла быть связана с антипротеазным действием SLPI и препятствием адгезии и инвазии грибов в эпителиальные клетки.



Динамика концентрации SLPI в вагинальном секрете у пациенток с БВ под влиянием санации

По нашему мнению, использование раствора Гексикона и вагинальных свечей позволило быстро элиминировать патогенную микрофлору благодаря катион-анионным взаимодействиям. Помимо прямого бактерицидного действия отмечено потенцирующее влияние Гексикона в отношении восстановления экологических условий для заселения лактобактерий во влагалище, которое было связано с содружественными электрохимическими взаимодействиями на уровне клеточной стенки. Учитывая изученный нами стимулирующий эффект Гексикона на уровень катионных пептидов на примере SLPI, можно предполагать следующий механизм влияния Гексикона на активность нейтрофильных гранулоцитов биослоя слизистой оболочки влагалища. Быстрая элиминация гарднерелл и анаэробов способствовала появлению лактобактерий. Связывание компонентов микробной стенки последних с Toll-подобными рецепторами нейтрофильных гранулоцитов сопровождалось активацией внутриклеточных мессенджеров с последующей секреторной дегрануляцией. Это обеспечивало высокий уровень внеклеточных нейтрофильных ловушек и селективный бактерицидный эффект Гексикона. Таким образом, Гексикон через взаимодействие с лактобактериями обеспечивает участие нейтрофильных гранулоцитов в регуляции измененного микробиоценоза влагалища благодаря селективной бактерицидности: подавления роста условно-патогенной флоры и отсутствия влияния на резидентные бактерии вагинального биотопа.

В ходе дальнейшего наблюдения за обследованными пациентками манифестация ПЭ в III триместре беременности в виде легкой степени отмечена у 2 (5,9%) пациенток III группы и у 3 (6,5%) – IV группы. По-видимому, проведенная санация влагалища с помощью Гексикона в форме раствора и вагинальных свечей позволила повысить защитные свойства биослоя слизистой оболочки и снизить уровень системных провоспалительных реакций. Проведенная работа позволяет рекомендовать предложенную схему лечения пациенток с БВ для широкого использования в практике акушеров-гинекологов.

### ВЫВОДЫ

1. У пациенток с БВ отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , что сопровождается повышением их уровнем и С-РБ во время беременности и может провоцировать ССВО и ПЭ.
2. При беременности концентрация SLPI в вагинальном секрете возрастает, а у пациенток с БВ содержание этого растворимого катионного белка снижается.
3. Применение санации влагалища с помощью разработанной нами схемы привело к восстановлению нормального уровня SLPI, что обеспечило высокий уровень внеклеточных нейтрофильных ловушек и селективный бактерицидный эффект Гексикона.
4. Лечение пациенток с БВ в I триместре беременности с помощью последовательного интравагинального применения Гексикона в форме раствора и свечей является эффективным методом профилактики ПЭ.

**Вагінальний дисбіоз і системна запальна відповідь організму: енігма прееклампсії**  
**О.В. Грищенко, І.В. Лакно, А.Л. Івченко, В.Л. Дудко**

Проведено вивчення прозапальних цитокинів: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  і С-РБ у плазмі крові, концентрації SLPI у вагінальному секреті у

146 обстежених практично здорових невагітних і вагітних із нормоценозом піхви, а також гінекологічних пацієнток і вагітних у I триместрі гестації з бактеріальним вагінозом. Санацию піхви проводили шляхом 2-кратного інтравагінального використання Гексикону в формі розчину у вигляді ванночок із подальшим призначенням піхвових свічок, двічі за добу. У пацієнток з бактеріальним вагінозом відзначено підвищення рівня прозапальних цитокинів, що супроводжувалося підвищенням їх рівнем і С-РБ у період вагітності і мало можливість провокувати розвиток прееклампсії. Застосування санатії піхви за допомогою розробленої нами схеми призвело до відновлення нормального рівня SLPI, що забезпечило високий рівень позаклітинних нейтрофілних пасток, селективний бактерицидний ефект Гексикону і є ефективним методом профілактики прееклампсії.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, синдром системної запальної відповіді, прееклампсія, Гексикон.

**Vaginal dysbiosis and systemic inflammatory response: the enigma of preeclampsia**  
**O.V. Grishchenko, I.V. Lakhno, A.L. Ivchenko, V.L. Dudko**

It was performed the investigation of pro-inflammatory cytokines: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP blood serum level and concentration of SLPI in vaginal secretions in 146 healthy non-pregnant and pregnant women with normal vaginal flora and gynecological patients and pregnant ladies in the I trimester of gestation with bacterial vaginosis. The treatment was provided by 2-fold intravaginal Gexikon solution application with the subsequent appointment of vaginal suppositories Gexikon twice a day. It was marked in the patients with bacterial vaginosis the increase in proinflammatory cytokines level which was accompanied by increased levels of CRP during pregnancy and could provoke the development of preeclampsia. The vaginal disinfection with the usage of our scheme has led to the restoration of normal levels of SLPI which ensured a high level of neutrophil extracellular traps, selective bactericidal effect of Gexikon and was effective in prevention of preeclampsia.

**Key words:** bacterial vaginosis, systemic inflammatory response syndrome, preeclampsia, Gexikon.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Ю.С., Долгушин И.И. Роль нейтрофилов в формировании микробиоценоза слизистых оболочек // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 1. – С. 20–22.
2. Будихина А.С., Пинегин Б.В.  $\alpha$ -Дифенины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 317–320.
3. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. – М.: Издательство РАМН, 2009. – 208 с.
4. Качалина Т.С., Денисенко Е.П. Применение вагинальных суппозиториев «Гексикон» при бактериальном вагинозе // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 4. – С. 60.
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 364 с.
6. Струк В.Ф. Вплив бактеріального вагінозу на невиношування вагітності та інфікування плода і новонародженого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Львів, 2003. – 20 с.
7. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление как типовой патологический феномен – миф или реальность? // Вестник РАН. – 2004. – № 3. – С. 18–23.
8. Herrera J.A., Chaudhuri G., Lopez-Jaramillo P. Is infection a major risk factor for preeclampsia? // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 57, No 3. – P. 393–397.
9. Lopez-Jaramillo P., Herrera J.A., Arenas-Mantilla M. et al. Subclinical infection as a cause of inflammation in preeclampsia // Am. J. Ther. – 2008. – Vol. 15, No 4. – P. 373–376.
10. Redman C.W., Sargent I.L. The pathogenesis of preeclampsia // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2001. – Vol. 29, N 7–8. – P. 518–522.