

УДК 618.13-002-008.87-085

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЖИДКОГО ПРОБИОТИКА «LL-КОМПЛЕКС» У ПАЦИЕНТОК С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА, ОСЛОЖНЕННЫМИ НАРУШЕНИЕМ МИКРОБИОЦЕНОЗОВ

Т.С. Качалина<sup>1</sup>, К.Я. Соколова<sup>2</sup>, Н.Н. Еланкова<sup>1</sup>, В.М. Лазарев<sup>4</sup>,<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,<sup>2</sup>ФГУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологииим. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора», <sup>4</sup>МЛПУ «Городская клиническая больница № 12», г. Н. Новгород*Еланкова Наталья Николаевна – e-mail: NNBelkina@gmail.com*

Обследовано 80 пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии обострения (ВЗОМТ), осложненными нарушением микробиocenозов вагинального, кишечного и мочеиспускательного трактов. Больным в количестве 40 человек в комплексную противовоспалительную терапию был включен жидкий пробиотик «LL-комплекс».

Данные бактериологического исследования продемонстрировали улучшение и нормализацию состояния микробиocenозов указанных биотопов, восстановление цитокинового баланса и улучшение психо-эмоциональной сферы женщин.

Ключевые слова: ВЗОМТ, дисбактериоз, пробиотики.

There were examined 80 women-patients with inflammatory diseases of small pelvis organs at the acute condition (IDSP0), complicated by the disturbances of microbiocenoses of vaginal, intestinal and urethra tracts. Liquid probiotic "LL-complex" was included into complex anti-inflammatory therapy of 40 patients. The data of bacteriological examination showed the improvement and normalization of the condition of microbiocenoses of the mentioned biotopes, restoration of cytokine balance and improvement of psycho-emotional condition of women.

Key words: IDSP0, dysbacteriosis, probiotics

Распространенность воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) среди женщин репродуктивного возраста, склонность их к хроническому и рецидивирующему течению, а также снижение качества жизни пациенток ставят задачи по максимально полному изучению причин этих заболеваний и назначения специфической этиотропной терапии с учетом выявленных этиологических агентов.

Типовая стандартная терапия лечения ВЗОМТ, не учитывающая состояние других систем, прежде всего ЖКТ-

тракта, нервной системы, не позволяет достичь полного выздоровления. Необходимо совершенствование терапии данной патологии с учетом чувствительности этиологических агентов к антимикробным средствам и включением препаратов, обладающих иммуномодулирующим и общеукрепляющим действием.

**Цель исследования:** усовершенствовать алгоритм ведения пациенток с ВЗОМТ путем включения в диагностический процесс исследования микробиocenозов вагинального,

кишечного и мочеиспускательного трактов с последующим использованием в комплексной терапии жидкого пробиотика «LL-комплекс».

### Материалы и методы

Обследовано 80 пациенток с обострением хронического воспалительного процесса органов малого таза. Больным проводились общие клинические лабораторные, ультразвуковые, микробиологические методы исследования, ПЦР-диагностика отделяемого цервикального канала. Особое внимание уделялось изучению цитокинового баланса в динамике – как одного из показателей иммунного статуса. Оценивали также психо-эмоциональный статус пациенток. Кроме того, изучалась чувствительность выделенных дрожжеподобных грибов к лактобациллам, составляющим основу нового пробиотического препарата «LL-комплекс».

Мы сочли целесообразным классифицировать дисбиотические состояния вагинального тракта по результатам бактериологического и ПЦР-методов обследований, учитывающих количественное содержание облигатных анаэробных микроорганизмов (лакто- и бифидобактерий) и условно-патогенных бактерий. Особое внимание было уделено дрожжеподобным грибам, которые, часто размножаясь в больших количествах, вызывают развитие кандидозного вагинита и осложняют течение основного воспалительного процесса (таблица 1).

Критерии оценки состояния микрофлоры кишечника многократно описаны в литературе и в приказе МЗРФ № 231 при утверждении «Протокола ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500. 11.0004 от 09.06.2003 г.).

### Результаты исследования

Под наблюдением находились 80 пациенток репродуктивного возраста (от 16 до 40 лет). У всех женщин поставлен диагноз хронического аднексита в стадии обострения, у 10 –

процесс осложнился пельвиоперитонитом. Нарушения менструального цикла отмечались у 27,2% женщин, репродуктивная функция была реализована у 47% пациенток.

Оценка гинекологического анамнеза больных показала, что все пациентки имели обострение длительно текущего хронического воспаления гениталий.

У всех женщин наряду с традиционными клинико-лабораторными исследованиями были проведены бактериологические посевы вагинального секрета, изучалась микрофлора кишечника и по показаниям мочеиспускательного тракта.

У 47 человек проведено ПЦР-исследование, позволившее выявить некоторые внутриклеточные микроорганизмы, такие как хламидии, уреаплазмы и микоплазмы. Кроме того, методом ПЦР обнаруживали анаэробные бактерии: бактероиды и пептострептококки.

Для оценки иммунного статуса больных изучали цитокиновый баланс (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферон-гамма) в динамике. Изучался также психоэмоциональный статус: тревожность по шкале Спилберга-Ханина и уровень депрессии по шкале Готланда.

Нормальная микрофлора вагинального тракта выявлена только у 4 (5%) пациенток, кишечника – также у 4 человек (5%). У остальных диагностированы нарушения микробиотозов той или иной степени выраженности, как в вагинальном биотопе, так и в кишечнике (таблица 2). Дисбактериоз влагалища III ст. диагностирован у 34 пациенток (42,5%), дисбактериоз кишечника III ст. у 13 (16,35%).

В таблице 3 представлены результаты ПЦР-диагностики у 47 женщин, которые показали частоту инфицирования внутриклеточными микроорганизмами.

Абсолютные патогены, такие как гонококки, трихомонады, не выделялись ни в одном случае, хламидии обнаружены у 8 человек.

**ТАБЛИЦА 1.**

**Классификация дисбактериозов вагинального биотопа по данным лабораторного обследования (бактериологического и ПЦР-методов)**

Показатели	Норма	Д-I	Д-II	Д-III
Соотношение облигатной анаэробной грамположительной микрофлоры с общим количеством факультативных условно-патогенных микроорганизмов (УПМ)	Преобладает анаэробная облигатная микрофлора	Преобладает анаэробная облигатная микрофлора	Незначительно уменьшено содержание анаэробной облигатной флоры или содержание бифидо-лактобактерий равно сумме УПМ	Резко угнетена бифидо- и лактофлора вплоть до полного исчезновения. Преобладает УПМ флора
Содержание лакто- и бифидобактерий	$10^6 - 10^8$ и >	$10^6 - 10^7$ и >	$10^5 - 10^6$	$10^1 - 10^3$ или отсутствуют
Аэробные УПМ (семейства кишечных, стафилококки, стрептококки, дрожжеподобные грибы рода Кандида) Анаэробные УПМ (представители родов <i>Gardenerella</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Peptostreptococcus</i> и др.),	Отсутствуют или выделяются единичные клетки из исходного разведения или разведения $10^{-1}$	$10^3$ не более	$10^4 - 10^5$ Ассоциации УПМ не более $10^3 - 10^4$	$10^6$ и > часто ассоциации УПМ по 2, 3, 4 вида
а также по данным ПЦР-диагностики наличие микоплазм, уреаплазм, хламидий, вирусов	Нет	Нет	Есть	положительные результаты по титрам антител к возбудителю (методом ИФА)
<i>Neissria gonorrhoeae</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Chlamidia</i> $>10^4$	Показатели инфекционного заболевания			

**ТАБЛИЦА 2.**

*Характеристика микрофлоры кишечного и вагинального трактов*

Характеристика микрофлоры вагинально тракта (80 человек)		Характеристика микрофлоры кишечника (80 человек)	
Состояние микрофлоры	Количество больных, абсолют число (%)	Состояние микрофлоры	Количество больных, абсолют число (%)
N	4 (5%)	N	4 (5%)
Д I	22 (27,5%)	Д I	36 (45%)
Д II	20 (25%)	Д II	27 (33,7%)
Д III	34 (42,5%)	Д III	13 (16,35)

**ТАБЛИЦА 3.**

*Частота выделения микроорганизмов при обследовании 47 больных с ВЗОМТ с помощью ПЦР-диагностики*

Микроорганизмы	ПЦР-метод	Бак. посев в диагностическом титре
Хламидии	8	-
Уреаплазмы	17	6
Микоплазмы	8	2
Бактероиды	5	-
Анаэробные пептострептококки	10	-
Ассоциации 1 вид	16	-
УМП 2 вида	4	
3 вида	12	
4 вида	8	
5 видов	2	
Не выявлены микроорганизмы	5	-

Частота выделения условно-патогенных микроорганизмов (по данным бактериологического обследования и метода ПЦР) свидетельствует о широком распространении их у пациенток с ВЗОМТ, при этом отмечается микстинфицирование по 3, 4 и более видам одновременно.

Разнообразие различных видов УПМ 10<sup>3</sup> и более в вагинальном секрете и 10<sup>5</sup> и более в кишечнике высевались более чем в 50% случаев. Обращало на себя внимание частое выделение дрожжеподобных грибов рода *Candida*. С первых дней заболевания, до назначения лечения, грибы рода *Candida* обнаружены в диагностическом титре в вагинальном секрете у 27 (33,75%) человек, а общее количество женщин, выделявших дрожжеподобные грибы, было 38 (47,5%).

Из кишечника грибы рода *Candida* высеяны у 48 (60%) пациенток, из них у 33 (1,25%) в диагностически значимых количествах.

У 16 женщин с дизурическими расстройствами было проведено бактериологическое исследование мочи, при этом у 12 из них также выделены дрожжеподобные грибы рода *Candida*, у 2 высеяны стафилококки у 2 моча была стерильна.

Согласно разработанным и принятым стандартам лечения ВЗОМТ в комплексную терапию наряду с антибактериальными средствами назначают и антимикотики как средство профилактики кандидоза. В нашей работе такая тактика более

чем оправдана, т. к. у взятых под наблюдение 80 пациенток дрожжеподобные грибы рода кандиды обнаружены при первом обследовании, проведенном до лечения, как в вагинальном секрете, так и в фекалиях.

Чрезвычайно актуален поиск дополнительных средств, направленных на восстановление микрофлоры и подавление роста грибов. К таким препаратам относятся пробиотики на основе живых микроорганизмов, обладающих выраженными антагонистическими свойствами против условно-патогенных бактерий [1, 2].

В нашей работе использован жидкий пробиотик – бактериальный концентрат 2 штаммов лактобактерий, которые в сочетании друг с другом обладают синергическим эффектом в отношении дрожжеподобных грибов рода кандиды – препарат «LL-комплекс».

Больные были разделены на 2 группы по 40 человек в каждой. В 1-ю группу (основную) включены женщины, у которых при первом обследовании обнаружены *Candida* в вагинальном секрете (у 34 грибы рода *Candida* выявлены бактериологически, у 6 – микроскопически).

2-я группа (40 человек) – это группа сравнения, дрожжеподобные грибы не выделялись вообще или в титре диагностически незначимом.

Всем пациенткам основной группы наряду с общепринятыми лекарственными средствами в комплексную терапию с первого дня поступления был включен LL-комплекс (per os – в течение 3 недель, per vaginam – по 5 мл один раз в день на тампоне на 4 часа в течение 2 недель).

Возраст женщин в первой группе варьировал от 16 до 40 лет, в контрольной группе – от 18 до 41 года. Время наступления менархе в опытной группе в среднем составляет 13 лет, в контрольной группе 12 лет.

Нарушения менструального цикла отмечались у 27,2% первой и второй группы.

В таблице 4 приведены сравнительные данные о состоянии микрофлоры вагинального тракта основной и контрольной группы до и после лечения.

В первой и во второй группах изначально нормоценоз наблюдался у 2 пациенток (5%), дисбактериоз второй и третьей степени в основной группе выявлен у 13 женщин (32,5%) и у 25 (62,5%) соответственно. В группе сравнения ДII и ДIII обнаружены у 9 (22,5%) и 8 (20%) пациенток. После проведенного лечения нормоценоз в основной группе наблюдался у 23 женщин (57,5%), в контрольной лишь у 7 (17,5%), дисбактериоз первой степени и в первой и во второй группе поставлен 8 пациенткам (20%). ДII и ДIII выявлен в основной группе у 6 (15%) и 3 (7,5%) женщин соответственно. В контрольной в 13 случаях (32,5%) обнаружен дисбактериоз второй степени, в 12 (30%) дисбактериоз третьей степени.

Как следует из таблицы 4, в основной группе микрофлора вагины значительно улучшилась у 33 пациенток (82,5%), в контрольной группе – у 8 женщин (20%). Ухудшения состояния микрофлоры вагинального тракта в основной

группе не наблюдалось, в контрольной группе – у 17 больных, что составляет 42,5%.

Аналогичная ситуация наблюдается в состоянии микрофлоры кишечника. Сравнительные данные представлены в таблице 5, которые свидетельствуют о том, что после проведенного комплексного лечения ВЗОМТ с включением в терапию LL-комплекса состояние микрофлоры: в основной группе улучшилось у 28 женщин (75,6%); без динамики – у 6 женщин (16,2%); ухудшение микрофлоры наблюдалось у 3 пациенток (8,1%).

В контрольной же группе улучшение микрофлоры наблюдалось у 5 пациенток (13,15%), без изменения – у 17 (44,7%) женщин, у 16 (42,1%) – ухудшение состояния кишечного биотопа.

После проведенной терапии, ДII выявлен: в первой группе в 8,9% случаев (7 чел.); во второй группе в 39,5% случаев (15 чел.).

ДIII не выявлен в основной группе (ни в одном случае), а в контрольной у 26,3% (10 чел.).

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что нормализация микрофлоры кишечного и вагинального трактов в опытной группе наблюдалась у 51,35% (19) и 57,5%, (23) соответственно, в контрольной группе лишь у 15,78% (6) и 17,5% (7).

Выявленная ситуация указывает нам на то, что больше 50% женщин группы сравнения при выписке из стационара имеют дисбиотические нарушения вагинального и кишечного трактов второй и третьей степени, что является хорошей почвой для хронизации основного заболевания и возникновения обострения хронического процесса.

В настоящее время нормальная микрофлора биотопов человека рассматривается как показатель состояния здоровья и его нарушение является предпосылкой к поддержанию инфекционного процесса [3]. В состав пробиотика, используемого в комплексной терапии ВЗОМТ, входят лактобактерии, которые находясь в ассоциации со слизистой оболочкой кишечника и влагалища, обладают уни-

версальными иммуномодулирующими свойствами. Попадая в организм женщины, они взаимодействуют с энтероцитами, клетками пейеровых бляшек, в результате чего наблюдается пролиферация Т-лимфоцитов, возрастает выработка иммуноглобулинов и усиливается фагоцитарная активность иммунных клеток. Активируются клетки моноцитарно-макрофагального ряда, и увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО), которые причастны к запуску начальных событий иммунного ответа, в первую очередь, вовлечению Th1-хелперов. На первый взгляд данная ситуация должна развиваться в дальнейшем продолжение воспалительных реакций и формирование хронической патологии. Однако, многими экспериментальными работами показана способность анаэробов не только стимулировать клеточное звено иммунитета в сторону Th1-хелперов, но и участие их в регулировке соотношения клеточного и гуморального иммунного ответа [4, 5].

В исследованиях наглядно показана взаимосвязь и тесное переплетение каскадов про- и противовоспалительных цитокинов, обеспечивающих адекватную реакцию организма в ответ на антигенную нагрузку. Так, повышенный выброс макрофагов, цитотоксичных клеток и В-лимфоцитов продуцирует секрецию ИЛ-12, который участвует в гуморальных реакциях, способствует дифференцировке Т-лимфоцитов в Th1-хелперы, которые в свою очередь активируют экспрессию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6).

В ряде исследований было выявлено, что некоторые штаммы лакто- и бифидобактерий способны в организме человека индуцировать синтез ИЛ-10 и ТФР- $\beta$ . Как известно, одной из функций ТФР- $\beta$  является регуляция синтеза IgA, которая является защитным фактором слизистых оболочек, а ИЛ-10 выступает как медиатор, усиливающий пролиферацию В-клеток.

Иммунологический статус больных с ВЗОМТ с участием грибов рода CANDIDA сопровождается высокой продукцией ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 [6].

**ТАБЛИЦА 4.**  
**Характеристика микрофлоры вагинального секрета**

Состояние микрофлоры	Опытная группа 40 чел.			Состояние микрофлоры	Контрольная группа 40 чел.		
	Количество больных				Количество больных		
	I анализ	II анализ	Результат		I анализ	II анализ	Результат
N	2 (5%)	23 (57,5%)	Микрофлора улучшилась - 33 (82,5%)	N	2 (5%)	7 (17,5%)	Микрофлора улучшилась - 8 (20%)
DI	-	8 (20%)		DI	21 (52,5%)	8 (20%)	
DII	13 (32,5%)	6 (15%)	Микрофлора без изменений - 7 (17,5%)	DII	9 (22,5%)	13 (32,5%)	Микрофлора без изменений - 15 (37,5%)
DIII	25 (62,5%)	3 (7,5%)		DIII	8 (20%)	12 (30%)	

**ТАБЛИЦА 5.**  
**Характеристика микрофлоры кишечника**

Состояние микрофлоры	Опытная группа 40 чел.			Состояние микрофлоры	Контрольная группа 40 чел.		
	Количество больных				Количество больных		
	I анализ	II анализ	Результат		I анализ	II анализ	Результат
N	1 (2,7%)	19 (51,35%)	Микрофлора улучшилась - 28 (75,6%)	N	4 (10,5%)	6 (15,78%)	Микрофлора улучшилась - 5 (13,15%)
DI	12 (32,43%)	11 (29,72%)	Микрофлора без изменений - 6 (16,2%)	DI	18 (47,3%)	7 (18,42%)	Микрофлора без изменен - 17 (44,7%)
DII	14 (37,83%)	7 (8,9%)		DII	9 (23,7%)	15 (39,5%)	
DIII	10 (27%)	0	Микрофлора ухудшилась - 3 (8,1%)	DIII	7 (18,42%)	10 (26,3%)	Микрофлора ухудшилась - 16 (42,1%)

Н.Е. Richtei и соавторы (1983) установили высокое содержание ИЛ-6 в отделяемом из цервикального канала у больных сальпингоофоритом, полагают, что его можно рассматривать как дополнительный критерий эффективной терапии.

Данные о регуляторной роли противовоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-10, противоречивы, но высказывают предположение, что снижение его уровня приводит к обострению воспалительного процесса и хронизации.

В настоящей работе проводилось сравнительное определение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1b и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, интерферона- в крови у женщин с ВЗОМТ, которые получали комплексную терапию с включением пробиотика, и традиционную терапию. Исходные высокие уровни ИЛ-6 в основной группе  $110,72 \pm 81,69$  пг/мл и  $21,48 \pm 8,504$  пг/мл в контрольной группе после проведенной терапии составили  $0,393 \pm 0,532$  пг/мл в опытной группе и  $0,265 \pm 0,436$  пг/мл в контрольной, что является нормой ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, произошло снижение провоспалительного интерлейкина до нормы, что не противоречит данным литературы.

Исходные уровни ИЛ-10 составили: в основной группе в среднем  $59,985 \pm 17,01$  пг/мл; в контрольной группе  $62,04 \pm 13,77$  пг/мл. После проведенного лечения  $57,51 \pm 25,18$  пг/мл и  $57,2 \pm 7,403$  пг/мл соответственно, то есть остались без явных изменений ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

Выше изложенные данные говорят о переходе процесса из острой стадии в ремиссию и эффективности проведенной терапии.

Известно, что ряд метаболитов бактериального происхождения в физиологических и патологических условиях могут выступать в роли нейротрансмиттеров. В частности, синтезируемые анаэробами -аминомасляная кислота (ГАМК) и глутамат, всасываясь в толстой кишке, попадая в кровотоки, достигают интрамуральных нервных сплетений и могут влиять на формирование боли, двигательную активность, психическую сферу (известно, что ГАМК-антистрессовый агент тормозит перистальтику, а глутамат, наоборот, вызывает увеличение двигательной активности, тонуса кишки, процессов возбуждения в ЦНС). Наши исследования подтвердили, что уровень эндогенной интоксикации опосредованно оказывает влияние на психо-эмоциональный статус пациентов.

Собственные исследования показали, что на фоне терапии LL-комплексом на 43% снижается уровень депрессии и достигает в среднем 8,4 баллов ( $p < 0,001$ ), что согласно шкале Готланда расценивается как отсутствие депрессии. В контрольной группе положительная динамика менее выражена и составляет лишь 14,2%, средний балл 9,5 ( $p < 0,05$ ).

Показатели личностной тревожности в основной группе были значительно выше и составили 13,7% ( $p < 0,001$ ), в контрольной группе их значения остались на том же уровне (до лечения 49,7 баллов, после 49,2;  $p > 0,05$ ). Аналогичный результат показала динамика тестов ситуационной тревожности. Так, в основной группе до лечения ситуационная тревожность была высокая и составляла 56,8 баллов, после лечения – 44,3, что является умеренной тревожностью ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе этот показатель составил до лечения 49 баллов, после 48 баллов соответственно, что соответствует высокой ситуационной тревожности ( $p > 0,05$ ). Применение в комплексной терапии ВЗОМТ жидкого пробиотика «LL-комплекс» значительно улучшило состояние психо-эмоциональной сферы, что проявилось в снижении уровня общей личностной и ситуационной тревожности, а также в уменьшении степени депрессии.

### Выводы

Таким образом, проведенные исследования доказывают целесообразность включения всем пациенткам с ВЗОМТ осложненных нарушением микробиоценозов вагинального, кишечного и мочеиспускательного трактов в программу лечения нового жидкого пробиотика «LL-комплекс», который способствует улучшению и нормализации состояния микрофлоры указанных биотопов.

Назначение пробиотика «LL-комплекс» пациенткам с данной патологией патогенетически обосновано также и тем, что он восстанавливает цитокиновый баланс и улучшает состояние психо-эмоциональной сферы женщин.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарова Г.Н., Грачева И.Н. Применение бактериальных биологических препаратов при лечении больных кишечными инфекциями. Москва. 1986.
2. Зеленова Е.Г., Заимова М.И., Махрова Т.В. Кандиды: экология, морфо-функциональные особенности и факторы патогенности. Нижегородский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 73–84.
3. Воробьев А.А., Абрамов Н.А. Дисбактериоз, актуальная проблема. Микробиология. 1997. С. 47.
4. K Rusch. Peters. Der Darm- Zentral des Immunsystem. Biol Med. 2002. № 4. P. 176.
5. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. Диетическая коррекция. М.: Медицина, 1991. С. 210.
6. Репина М.А. Системная энзимотерапия в акушерстве и гинекологии. Санкт-Петербург, 1997.