

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗОВНІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ТА ПІХВИ У ДІВЧАТОК І ПІДЛІТКІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРОТЕФЛАЗИДУ

О.А.Андрієць

Буковинський державний медичний університет

Не зважаючи на сучасні, удосконалені методи лікування гінекологічної патології у дівчаток та підлітків ріст останньої непинно продовжується з року в рік. Структурний аналіз гінекологічної захворюваності, який проведено різними дослідниками, показує, що серед загальної патології статевої сфери у дівчаток–підлітків провідне місце займають запальні захворювання геніталей [1]. Насамперед це стосується запальних захворювань зовнішніх статевих органів, як можливого першоджерела виникнення та розповсюдження запальних процесів геніталей починаючи з дитячого віку.

Патогенетичні механізми виникнення вульвовагінітів у дівчаток препубертатного віку характеризуються швидкими темпами розвитку захворювання та обумовлені анатомо-фізіологічними особливостями їх статевих органів в період гормонального спокою, недосконалістю механізмів імунологічного захисту і підтримки постійності внутрішнього середовища і нерідко супроводжуються алергічним компонентом [2,3,4]. Знижені місцеві механізми імунного захисту - секреторні імуноглобуліни А, лізоцим, які продукуються ендocerвіксом шийки матки, система комплементу, фагоцитоз. У дівчаток в даний період розвитку фактори, які здійснюють універсальний протиінфекційний захист, знаходяться на етапі функціонального становлення, і їх роль мінімальна [5].

Розвитку вульвовагініту сприяють часті респіраторні захворювання, ангіни, дитячі інфекції, захворювання сечовивідних шляхів, дисбактеріоз кишківника, системні захворювання крові, ексудативний діатез, нераціональна антибіотикотерапія, тобто ті патологічні стани, що призводять до зниження імунітету [5,6,7]. Таким чином, вульвовагініт необхідно розглядати не тільки як місцевий процес, а й як вторинне захворювання, що відображає спадкову схильність імунної системи, є наслідком фонових захворювань, які призводять, в першу чергу, до імунодефіцитного стану, при якому, зокрема, пошкоджуються антимікробні механізми, які діють на клітинному рівні: фагоцитоз, неспецифічні гуморальні фактори, що посилюють фагоцитарну активність клітин і мають самостійну антимікробну активність [7,8]; прослідковується тісний взаємозв'язок місцевих дисбіотичних порушень в сусідніх органах: кишківнику, сечовій системі, та розвиток запального процесу статевих органів [5,7]. З позиції клінічної імунології, підвищену частоту поєднання вульвовагінітів з фоновими захворюваннями необхідно розглядати як наявність у хворої дитини імунодефіцитного стану певного ступеня тяжкості [7,8].

Метою цього дослідження було визначення доцільності використання флавоноїдів в комплексному лікуванні запальних захворювань зовнішніх статевих органів та піхви у дівчаток і підлітків.

Матеріали та методи.

Етіологічні чинники виникнення запального процесу вульви та піхви діагностували при комплексному мікробіологічному (мікроскопія, бактеріологія та мікологія) дослідженні і методом прямої імуофлуоресценції вмісту піхви та зішкрібі з вульви та уретри. Мікробіологічне дослідження включало мікроскопію, бактеріологічне та мікологічне дослідження вмісту заднього склепіння піхви, який забирали спеціальними тампонами. Мікропрепарати фарбували за методами Грам-Синьова, Гімзе-Романовського та метиленовим синім і мікроскопували в імерсійному мікроскопі. Визначали наявність різних за періодом розвитку форм *Trichomonas vaginalis* та морфологічні особливості анаеробних та аеробних грам позитивних та грам негативних бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Бактеріологічним методом виділяли та ідентифікували бактеріальні форми мікроорганізмів. Для виділення аеробних бактерій (*Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Neisseria*, *Enterobacteriaceae*, *Corinebacterium*) матеріал засівали на селективні поживні середовища та інкубували при температурі 37⁰С в термостаті протягом 1-2 діб, отримували ізольовані колонії, а із них – чисті культури, які ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями (Барджи).

Анаеробні бактерії (*Bifidobacterium*, *Lactobacilus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propianibacterium*) вирощували на відповідних (КАБ, МРС) середовищах у стаціонарному анаеростаті CO₂ – incubator T-125 фірми ASSAB Medicin (Швеція) протягом 5-7 діб (іноді до 14 діб). Ідентифікацію анаеробних бактерій здійснювали за відповідним методом (Берг),

показником рН піхвового середовища вимірювали за допомогою індикатора рН фірми Merk Sharp and Dohme (США).

Мікроекологічні показники видового складу визначали за методом М.Бигон та співавт. (1989).

Оцінка місцевого імунітету проводилась шляхом визначення вмісту ІІІ та sIgA у вагінальному секреті за методикою М.В.Теплякової та співавт. (1990) [9]. Матеріал для дослідження отримували за допомогою змиву із піхви 1 мл стерильної бідистильованої води, заморожували при $-20^{\circ} \pm C$. SIgA визначали методом радіальної імунодифузії за допомогою моноспецифічної антисироватки проти sIgA людини (НВЦ «Медична імунологія», Москва).

Результати дослідження та їх обговорення.

У 116 дівчаток віком від 0 до 6 років хворих на вульвовагініт у вагінальному ексудаті виділено та ідентифіковано 174 штами мікроорганізмів, що відносяться до 8 різних таксономічних груп, що засвідчує про поліетіологічність вульвовагініту у дівчаток віком від 0 до 6 років. Основними збудниками вульвовагініта у дівчаток 0 – 6 років є автохтонні факультативні умовно патогенні мікроорганізми: дріжджоподібні гриби роду *Candida*, стафілококи та ешерихії.

У 31,8% дівчаток віком 0 – 6 років, із запальними процесами зовнішніх статевих органів та піхви, виявляються мікроорганізми, що мають переважно внутрішньоклітинні механізми паразитування (вагінальні гарднерели, уреаплазми, хламідії, мікоплазми та вірус герпесу тип ІІ).

Із вагінального ексудату 135 дівчаток віком 7-14 років хворих на вульвовагініт виділено та ідентифіковано 237 штамів мікроорганізмів, що відносяться до 7 різних таксономічних груп.

Характерним для видового складу мікрофлори вагінального вмісту дівчаток віком 7-14 років хворих на вульвовагініт у порівнянні з дівчатками віком 0 - 6 років є зростання контамінації слизових оболонок вульви та піхви вагінальними трихомонадами у 2,3 рази, дріжджоподібними грибами роду *Candida* – на 18,3 %. Разом з тим, у цьому віці зменшується контамінація слизових оболонок вульви та піхви умовно патогенними ешерихіями на 13,1 %, фекальним ентерококом - на 32,7 %.

Для дівчат цього віку характерним є зростання контамінації слизової оболонки вульви та піхви вагінальними гарднерелами та уреаплазмами в порівнянні з дівчатками віком 0-6 років.

Провідними асоціаціям мікроорганізмів, що персистують у вагінальному вмісті дівчат віком 15-18 років хворих на вульвовагініт, є асоціації, що складаються із дріжджоподібних грибів роду *Candida* та вагінальних трихомонад, а також асоціації, що складаються із золотистого стафілокока, дріжджоподібних грибів роду *Candida*, кишкової палочки та вагінальних трихомонад; золотистого стафілокока і вагінальних трихомонад, ешерихій і вагінальних трихомонад (у 7,7 % обстежених хворих кожна асоціація). Проведене обстеження у 28 дівчат віком 15-18 років, хворих на вульвовагініт дало можливість виявити антигени мікроорганізмів, що мають переважно внутрішньоклітинні механізми паразитизму в цілому в 27 хворих. У цих дівчат виявилась тільки монокультура. Асоціацій не було встановлено.

Таким чином, контамінація слизової оболонки вульви та піхви бактеріями, дріжджоподібними грибами роду *Candida* та вагінальними трихомонадами здійснюється на фоні персистенції вагінальних гарднерел, мікоплазм, уреаплазм, хламідій та віруса герпеса. Перераховані вище мікроорганізми, які персистують в епітеліальних клітинах слизової оболонки вульви знижують природну резистентність слизових оболонок, що призводить до зниження їх протиінфекційного захисту і підвищення сприятливих умов для контамінації слизової оболонки патогенними та умовно патогенними бактеріями, дріжджоподібними грибами роду *Candida* та вагінальними трихомонадами – основними збудниками запального процесу, який вони виявляють у вигляді монокультури або у вигляді асоціацій, що складаються із 2-4 видів мікроорганізмів, що відносяться до різних таксономічних груп.

Враховуючи сказане вище, нами проведені дослідження, направлені на встановлення концентрації окремих цитокінів у периферійній крові дівчаток віком 0-6 років, дівчаток віком 7-14 років та дівчат віком 5-17 років, хворих на вульвовагініт (табл.1).

Параклітинні дослідження, направлені на визначення концентрації певних цитокінів у периферійній крові, показали, що у дівчаток всіх вікових груп зростають концентрації у крові інтерлейкіна 1-β (ІІ-1β), інтерлейкіна-2, інтерлейкіна-6 та фактору некрозу пухлин-альфа. Так, у дівчаток віком 7-14 років хворих на вульвовагініт концентрація гамма-інтерферону зростає на 35,6% (рис.1).

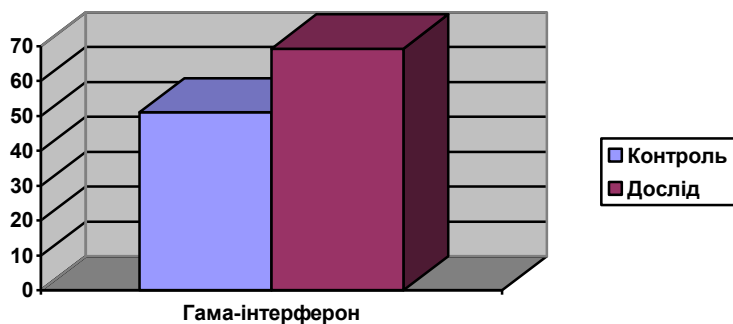


Рис. 1. Концентрація гамма-інтерферону у периферійній крові дівчаток віком 7-14 років хворих, на вульвовагініт

Таблиця 1

Концентрація окремих прозапальних цитокінів у периферійній крові дівчаток віком 0-6 років, віком 7-14 років та 15-17 років, хворих на вульвовагініт (М ± m)

№ п/п	Цитокіни	Група хворих	Статистичні показники	Вікові групи дівчаток		
				0-6 років	7-14 років	15-17 років
	Інтерферон-гамма	Контрольна група	M±m	-	51,1±6,1	-
			N	-	22	-
		Дослідна група	M±m	-	69,3±8,0	-
			N	-	17	-
		P		>0,05		
	Інтерлейкін 1-β (IL-1β)	Контрольна група	M±m	59,4±1,8	66,4±5,4	57,2±3,7
			N	15	22	14
		Дослідна група	M±m	90,9±17,7	89,7±7,7	89,4±6,5
			N	16	17	25
		P	>0,05	<0,05	<0,001	
	Інтерлейкін-2 (IL-2)	Контрольна група	M±m	161,8±21,7	138,1±8,9	80,7±12,5
			N	15	23	15
		Дослідна група	M±m	220,0±31,2	174,4±12,3	151,9±17,5
			N	16	17	25
		P	>0,05	<0,05	<0,01	
	Інтерлейкін-6 (IL-6)	Контрольна група	M±m	82,0±4,7	50,4±2,7	49,9±7,8
			N	15	22	15
		Дослідна група	M±m	96,0±6,3	66,8±4,05	78,7±6,1
			N	16	17	25
		P	>0,05	<0,01	<0,05	
	Фактор некрозу пухлин-α (TNF-α)	Контрольна група	M±m	-	3,7±0,4	7,8±0,5
			N	-	22	14
		Дослідна група	M±m	-	9,4±1,0	52,8±6,8
			N	-	17	26
		P		<0,001	<0,001	

Більш показовим є зростання концентрації прозапального ІЛ-1β, роль якого в імунній відповіді надзвичайно важлива. У дівчаток віком 0-6 років, хворих на вульвовагініт, концентрація ІЛ-1β збільшується на 53,0%, досягаючи високих цифр, не дивлячись на незрілість системи імунітету у цієї категорії обстежуваних. У дівчаток, віком 7-14 років, хворих на вульвовагініт концентрація ІЛ-1β зростає на 35,1%, а у дівчаток віком 15-17 років – на 56,3% (рис.2).

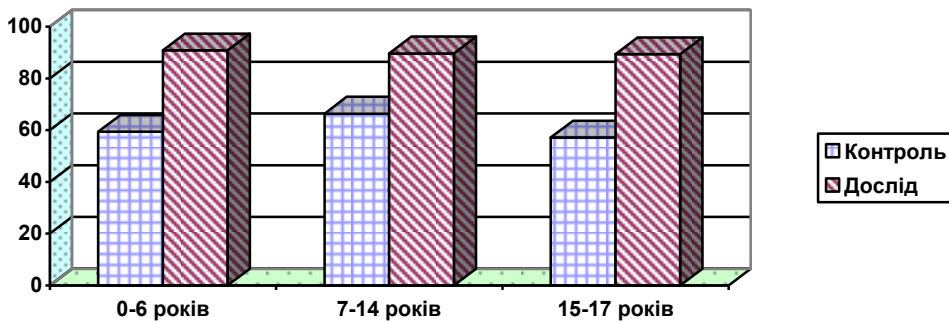


Рис. 2. Концентрація інтерлейкіну 1- β у периферійній крові дівчаток різних вікових груп, хворих на вульвовагініт

Таким чином, у дівчат різного віку, хворих на вульвовагініт, відмічається зростання концентрації ІЛ-1 β на 35,1-56,3% у залежності від віку.

Інтерлейкін-2 (фактор росту Т-лімфоцитів) продукується активованими Враховуючи великий спектр важливої ролі ІЛ-2 в імунній відповіді нами встановлено, що у дівчаток віком 0-18 років хворих на вульвовагініт зростає концентрація цього цитокіна і рівень зростання залежить від віку хворих дівчат (рис.3).

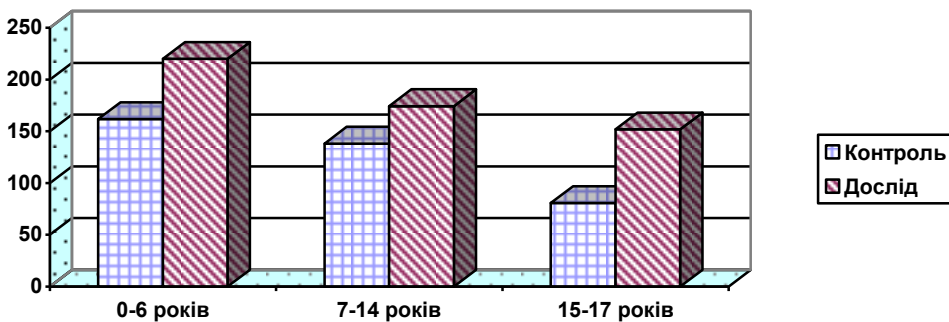


Рис. 3. Концентрація інтерлейкіну-2 у периферійній крові у дівчаток різних вікових груп, хворих на вульвовагініт.

У дівчаток віком 0-6 років, хворих на вульвовагініт, концентрація ІЛ-2 у периферійній крові зростає на 36,0 %, у дівчат віком 7-14 років – на 26,3 %, а у дівчат віком 15-17 років, хворих на вульвовагініт – на 88,2 %.

Таким чином, формування запального процесу слизової оболонки вульви і піхви, обумовленого патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами, а також умовно патогенними мікробами, що мають переважно внутрішньоклітинний механізм паразитизму, перебігає на фоні зростання концентрації ІЛ-2 у дівчаток віком 0-6 років, 7-14 років та 15-17 років.

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) у практично здорових дівчат віком 0-6 років виявляється в концентрації 82,0 \pm 4,7 пкг/мл, а у дівчаток цього ж віку, хворих на вульвовагініт, його рівень зростає на 17,1 %. У дівчаток віком 7-14 років, хворих на вульвовагініт, концентрація зростає на 32,6 %, а у дівчаток віком 15-17 років вона досягає високих цифр і зростає на 57,7 %.

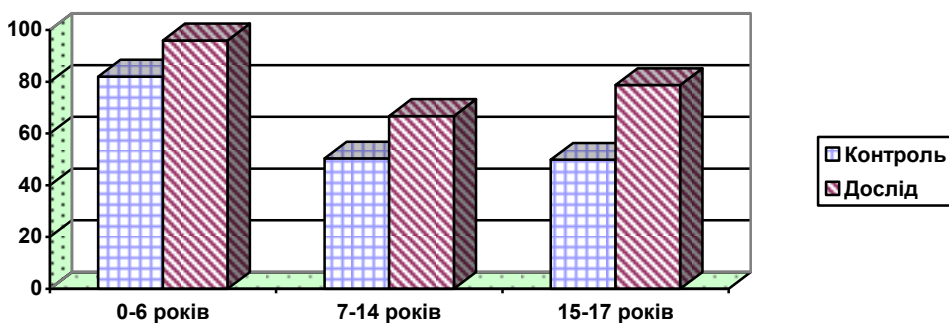


Рис. 4. Концентрація інтерлейкіну-6 у периферійній крові дівчаток різних вікових груп, хворих на вульвовагініт

Вивчення концентрації ФНП α у дівчат віком 7-14 років, хворих на вульвовагініт, показало значне (у 2,5 раза) зростання концентрації цього цитокину. У дівчат віком 15-17 років, хворих на вульвовагініт, концентрація ФНП α зростає у 6,8 раза.

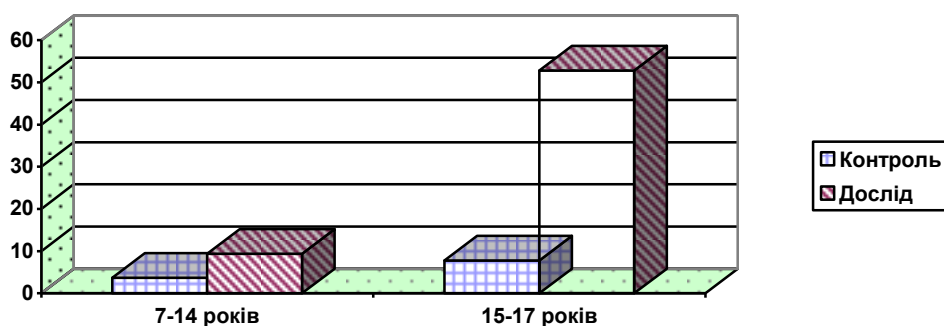


Рис. 5. Концентрація фактору некрозу пухлин- α у периферійній крові дівчаток різних вікових груп, хворих на вульвовагініт

Таким чином, у дівчат препубертатного та пубертатного віку, хворих на вульвовагініт, перебіг захворювання супроводжується значним (у 2,5 і 6,8 раза) зростанням концентрації ФНП α (Рис. 5).

Підсумовуючи одержані та наведені результати вивчення концентрації основних протизапальних цитокинів слід зауважити, що у дівчаток віком 0-18, років хворих на вульвовагініт формуються різні за типом імунологічні реакції (відповіді) на антигени патогенних та умовно патогенних бактерій, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та вагінальних трихомонад, а також на антигени мікроорганізмів, що мають переважно внутрішньоклітинний механізм паразитизму (вірус герпесу, вагінальні гарднерели, мікоплазми, уреоплазми та хламідії). Ступінь вираженості цих реакцій залежить від сформованості імунної системи організму дівчаток. Свідченням цього є зростання концентрації прозапальних цитокинів у периферійній крові дівчаток, хворих на вульвовагініт.

Наведені вище дані підтверджують необхідність призначення в комплексному лікуванні хворих на вульвовагініт дівчаток препарати імунокорегуючої дії, а враховуючи молодий вік пацієнток доцільно призначати фітопрепарати. Саме тому препаратом нашого вибору є Протефлазид який призначали пацієнтам усіх вікових груп в дозах відповідно до віку.

Окрім клінічної симптоматики ми провели оцінку ефективності лікування на 14 добу терапії, через 1 та 3 місяці після лікування на основі визначення цитокинів основних класів в периферичній крові у пацієнток двох груп: перша група отримувала традиційне лікування (згідно виявленого збудника та його чутливості до антибіотиків; антикандидозна; десенсибілізуюча; місцева); друга група - з включенням Протефлазиду. Кожна група обстежуваних була розподілена на 3 підгрупи відповідно до віку.

I група – 29 пацієнток (9 - віком 1-6 років, 10 – від 7 до 14 років, 10 – від 15 до 18 років);

II група – 42 пацієнтки (10 – віком 1-6 років, 17 – від 7 –до 14 р., 15 – від 15 до 18 років).

Слід зазначити, що визначення рівнів П 1 β , П 2, ФНП α в периферичній крові та П 1b, sIgA у секреті піхви в процесі лікування та після проведеного курсу терапії свідчить, що нормалізація їх показників відбувалась значно швидше в основній групі дівчат усіх вікових періодів життя в порівнянні з групою із традиційним лікуванням (рис.6 – рис.10).

В жодному випадку не було зареєстровано побічної дії препарату Протефлазид. Підтвердженням лікувально-профілактичної ефективності Протефлазиду було порівняно легкий перебіг захворювання та зниження ризику виникнення ускладнень, нормалізація основних факторів захисної функції організму. Тобто призначення і використання препарату Протефлазид є доцільним та патогенетично обґрунтованим в схемах лікування запальних захворювань зовнішніх статевих органів і піхви у дівчаток та підлітків усіх вікових груп.

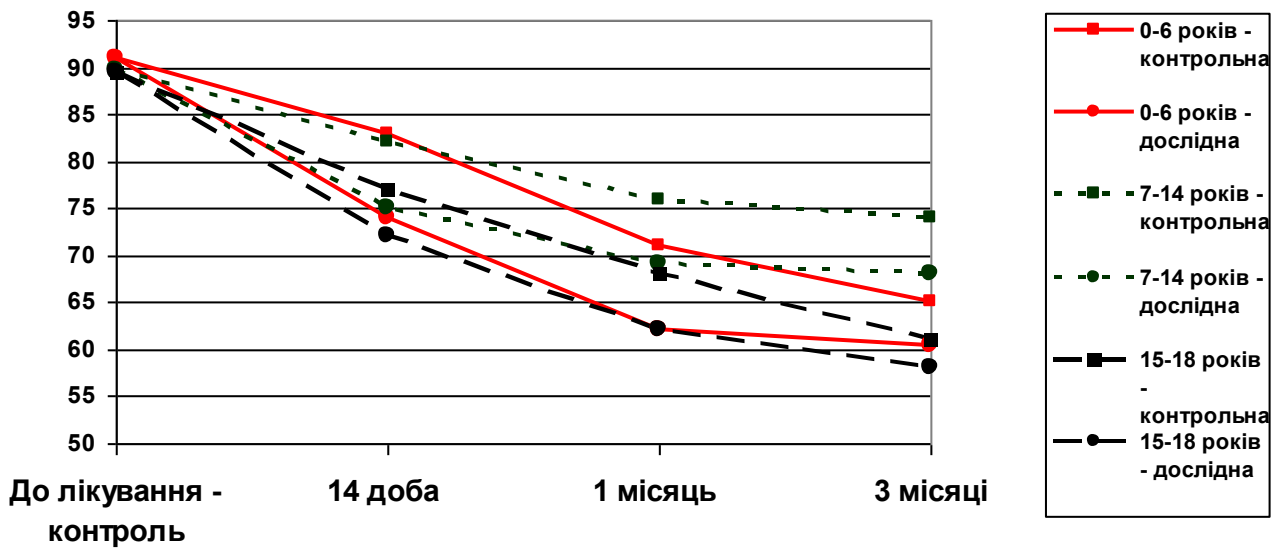


Рис. 6. Динаміка рівня ІЛ-1 β у крові дівчат хворих на вульвовагініт після лікування

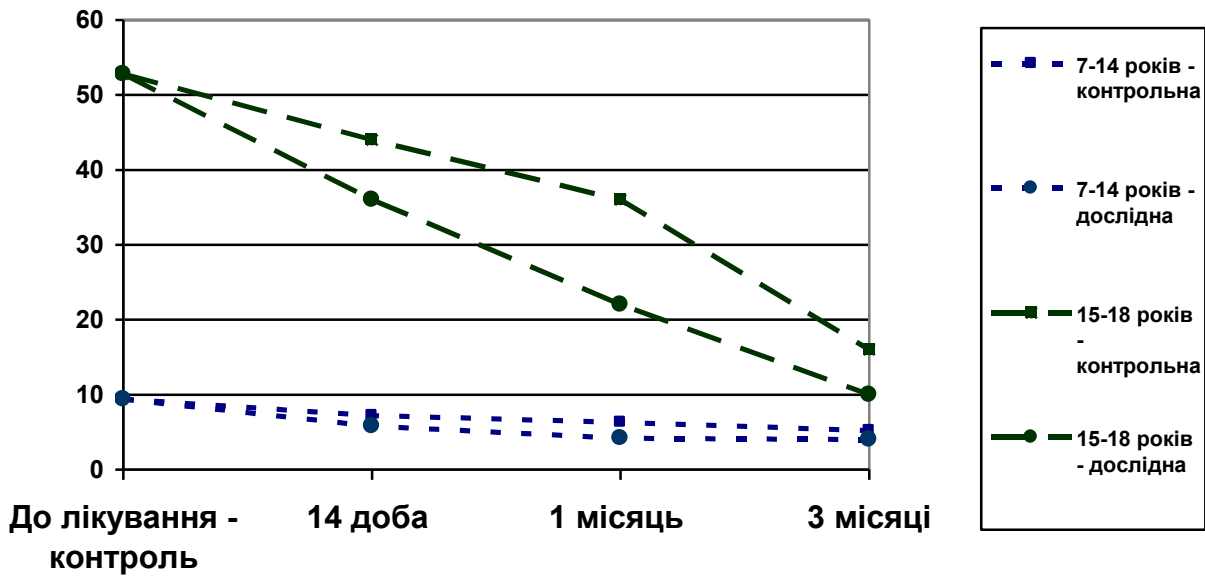


Рис. 7. Динаміка рівня ФНП- α у крові дівчат хворих на вульвовагініт після лікування

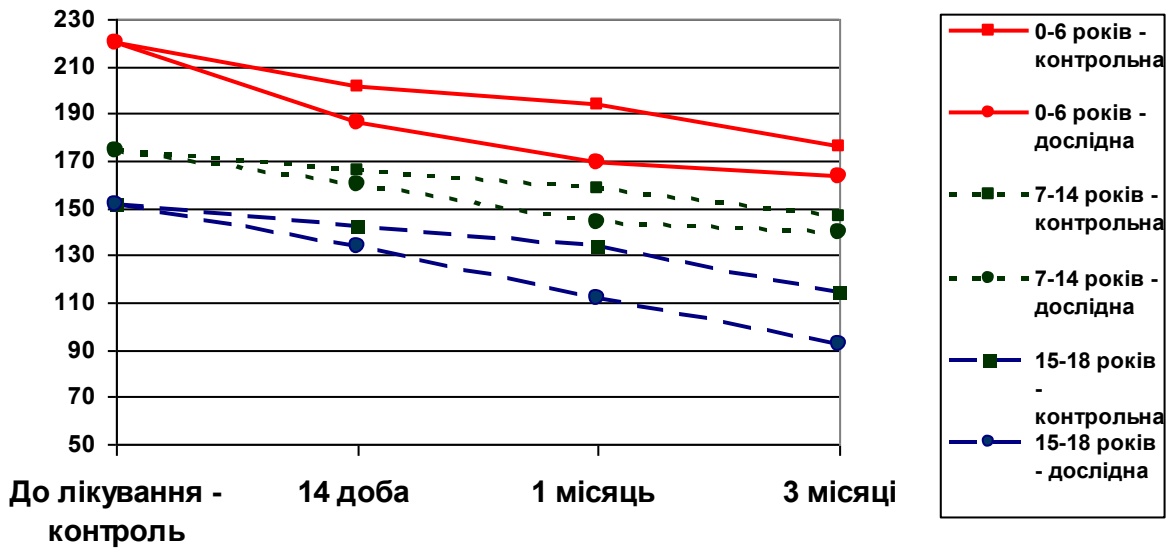


Рис.8. Динаміка рівня ІЛ-2 у крові дівчат хворих на вульвовагініт після лікуванн

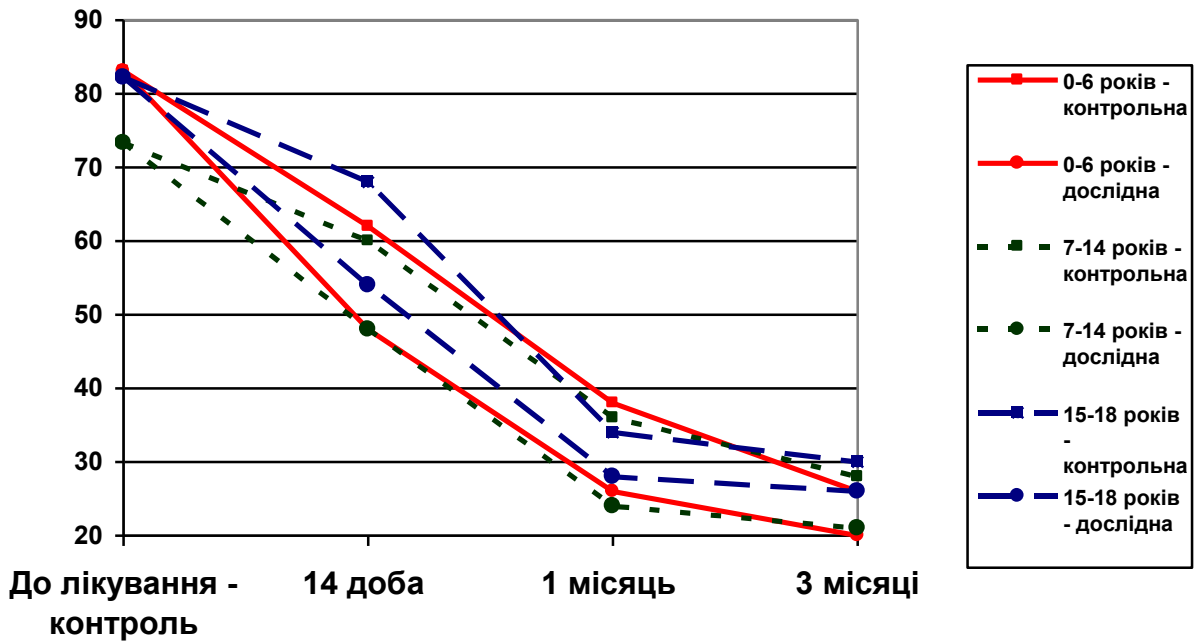


Рис. 9. Динаміка рівня рівня ІЛ-1β у секреті піхви дівчат хворих на вульвовагініт після лікування

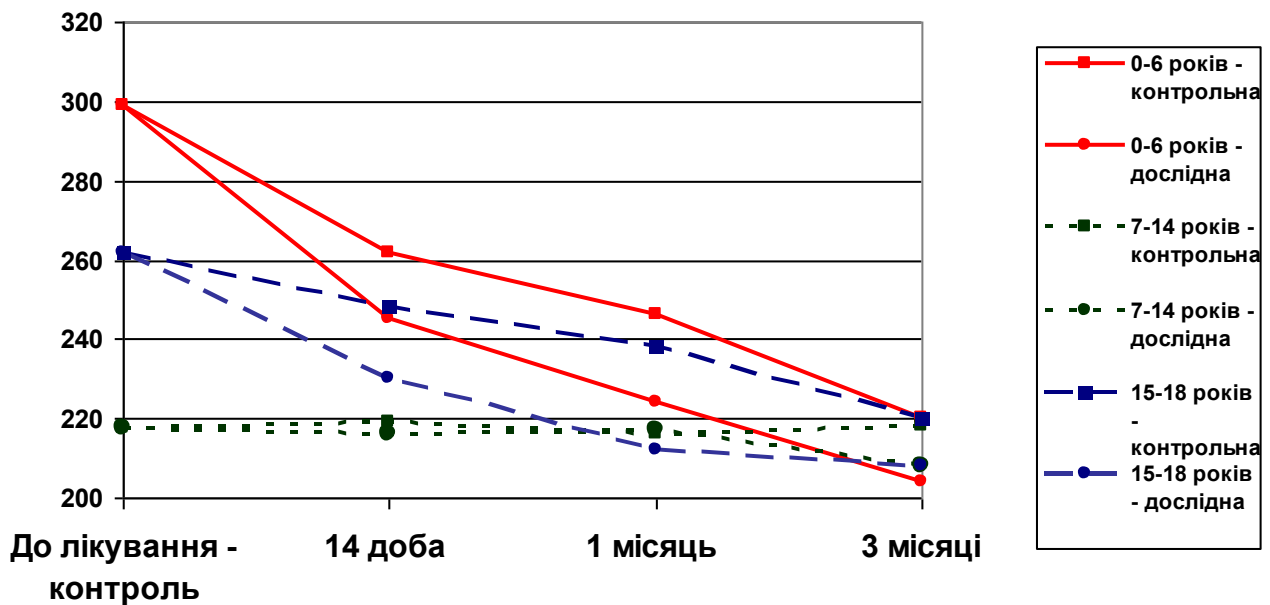


Рис.10. Динаміка рівня sIgA у секреті піхви дівчат хворих на вульвовагініт після лікування

ЛІТЕРАТУРА

1. Данкович Н.А. Клинико – иммунологические аспекты неспецифических бактериальных вульвовагинитов у девочек. Репродуктивное здоровье женщины 2002; 1(10): 71-73.
2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз.-СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001.-364 с.
3. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М.:МИА, 1998: 23-80.
4. Прилепская В.Н. Инфекции в гинекологии. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения. Гинекология 2000; 2:34-38.
5. Творогова Т.М. Воспалительные заболевания у девочек. Русский медицинский журнал 2004; 1,Т.12:26-35.
6. Богданова Е.А. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек. Гинекология 1999; 3;Т.1: 21-27.
7. Гуркин Ю.А., Гоготадзе И.Н. Расширение терапевтических возможностей при лечении вульвовагинитов у девушек. Вісник асоціації акушерів-гінекологів України 2000;3(8):48-50.
8. Рыбалкин С.Б., Мирзабаева А.К. Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья; Методические рекомендации: Санкт-Петербург 2000:48.
9. Теплякова М.В., Радионченко А.А., Рыжова И.А. Секреторный иммунитет влагалища при остром неспецифическом сальпингите // Акуш. и гинек..- 1990.-№6.-С.56-57.