

Комплексне лікування запальних захворювань зовнішніх статевих органів та піхви у дівчаток і підлітків з використанням Протефлазиду

О.А. Андрієць

Буковинський державний медичний університет

На підставі проведених клініко-лабораторних досліджень показано ефективність використання Протефлазиду при лікуванні вульвовагінітів у дівчаток та підлітків.

Ключові слова: вульвовагініт, дівчатка, Протефлазид.

Незважаючи на сучасні, удосконалені методи лікування гінекологічної патології у дівчаток та підлітків, ріст останньої невпинно продовжується з року в рік. Структурний аналіз гінекологічної захворюваності, проведений різними дослідниками, показує, що серед загальної патології статевої сфери у дівчаток-підлітків провідне місце займають запальні захворювання геніталій [1]. Насамперед, це стосується запальних захворювань зовнішніх статевих органів як можливого першоджерела виникнення та поширення запальних процесів геніталій, починаючи з дитячого віку.

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

Розвитку вульвовагініту сприяють часті респіраторні захворювання, ангіни, дитячі інфекції, захворювання сечовивідних шляхів, дисбактеріоз кишечника, системні захворювання крові, ексудативний діатез, нераціональна антибіотикотерапія, тобто ті патологічні стани, що призводять до зниження імунітету [5-7]. 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]; простежується тісний взаємозв'язок місцевих дисбіотичних порушень в сусідніх органах: кишечника, 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 у 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 та методом прямої імунофлуоресценції вмісту піхви та зшкрібка з вульви та уретри. Мікробіологічне дослідження включало мікроскопію, бактеріологічне та мікологічне дослідження вмісту заднього склепіння піхви, який забирали спеціальними тампонами. Мікропрепарати забарвлювали 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 й аеробних грампозитивних та грамнегативних 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 живильні середовища та інкубували при температурі 37°C 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*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*) 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), показник 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).

Оцінку місцевого імунітету проводили шляхом визначення вмісту ІІ-1 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°±С. sIgA визначали методом радіальної імунодифузії за допомогою моноспецифічної антисироватки проти sIgA людини (НВЦ «Медична імунологія», Москва).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ 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 свідчить про поліетіологічність вульвовагініту у дівчаток цього віку. Основними збудниками

вульвовагініту у дівчаток 0-6 років є автохтонні факультативні умовнопатогенні 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, уреоплазми, хламідії, мікоплазми та вірус герпесу типу II).

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 хворих на вульвовагініт дівчаток віком 7-14 років порівняно з дівчатками віком 0-6 років є зростання контамінації слизових оболонок вульви та піхви вагінальними трихомонадами в 2,3 рази, дріжджоподібними грибами роду *Candida* - на 18,3%. Разом з тим, у цьому віці зменшується контамінація слизових оболонок вульви та піхви умовнопатогенними 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 уреоплазмами порівняно з дівчатками віком 0-6 років.

Провідними асоціаціями 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 палички 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 у 27 хворих. У цих дівчат виявлялась лише 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, уреоплазм, хламідій та віруса герпесу. 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 умовнопатогенними 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 зазначене, нами проведено дослідження, спрямовані на встановлення концентрації окремих цитокінів у периферичній крові дівчаток віком 0-6, 7-14 та дівчат віком 5-17 років, хворих на вульвовагініт (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація окремих прозапальних цитокінів у периферичній крові дівчаток віком 0-6, 7-14, 15-17 років, хворих на вульвовагініт.

Цитокіни	Групи хворих	Статистичні показники	Вікові групи дівчаток		
			0 - 6	7 - 14	15 - 17
Інтерферон-гамма	Контрольна	M±m	-	51,1±6,1	-
		N	-	22	
	Основна	M±m	-	69,3±8,0	-
		N	-	17	-
		P		>0,05	
ІЛ - 1β	Контрольна	M±m	59,4±1,8	66,4±5,4	57,2±3,7
		N	15	22	14
	Основна	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
ІЛ - 2	Контрольна	M±m	161,8±21,7	138,1±8,9	80,7±12,5
		N	15	23	15
	Основна	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
ІЛ - 6	Контрольна	M±m	82,0±4,7	50,4±2,7	49,9±7,8
		N	15	22	15
	Основна	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
ФНП - α	Контрольна	M±m	-	3,7±0,4	7,8±0,5
		N	-	22	14
	Основна	M±m	-	9,4±1,0	52,8±6,8
		N	-	17	26
		P		<0,001	<0,001

Параклітинні дослідження, спрямовані на визначення концентрації певних цитокінів у периферичній крові, показали, що у дівчаток всіх вікових груп зростають концентрації в крові інтерлейкіну 1β (ІЛ-1β), ІЛ-2, ІЛ-6 та фактора некрозу пухлин-α (ФНП - α). Так, у дівчаток віком 7-14 років, хворих на вульвовагініт, концентрація гамма-інтерферону зростає на 35,6% (рис. 1).

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, незважаючи на незрілість системи імунітету у цієї категорії обстежуваних. У дівчаток віком 7-14 років, хворих на вульвовагініт,

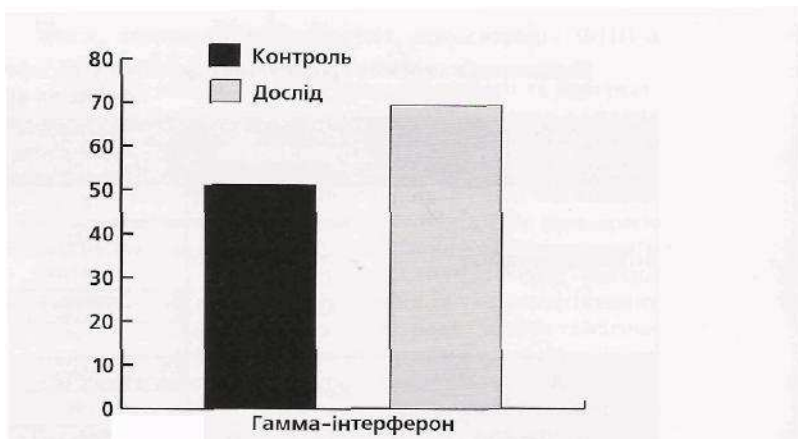


Рис. 1. Концентрація гамма-інтерферону у периферичній крові дівчаток віком 7-14 років, хворих на вульвовагініт

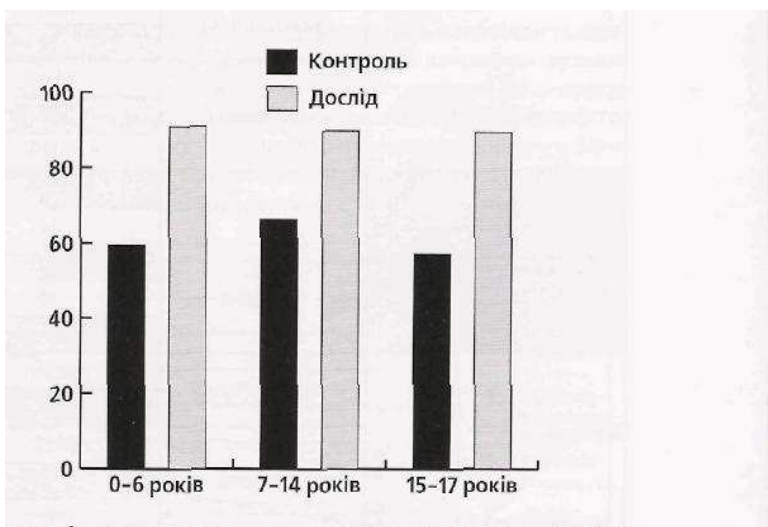


Рис. 2. Концентрація ІЛ-1β у периферичній крові дівчаток різних вікових груп, хворих на вульвовагініт

концентрація ІЛ-1β зростає на 35,1%, а у дівчаток віком 15-17 років - на 56,3% (рис. 2).

Таким чином, у дівчаї різного піку, хворих на вульвовагініт, відмічається зростаюча концентрація ІЛ-1β на 35,1-56,3% залежно від віку.

Враховуючи великий спектр пажливої ролі ІЛ-2 в імунній відповіді, нами встановлено, що у дівчаток віком 0-18 років, хворих на вульвовагініт, зростає концентрація цього цитокіну і рівень зростання залежить від віку хворих дівчат (рис. 3).

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

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

Інтерлейкін-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

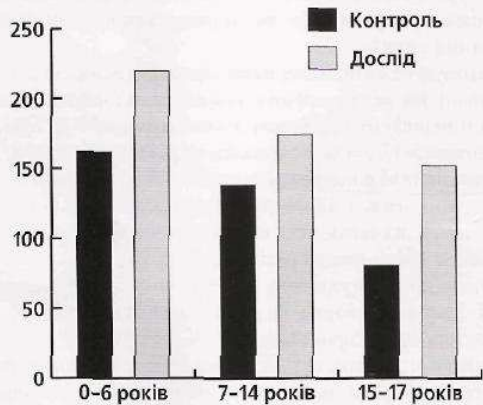


Рис. 3. Концентрація ІІ-2 у периферичній крові дівчаток різних вікових груп, хворих на вульвовагініт

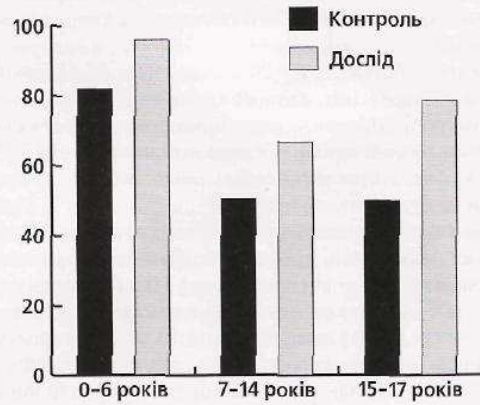


Рис. 4. Концентрація ІІ-6 у периферичній крові дівчаток різних вікових груп, хворих на вульвовагініт

його рівень зростає на 17,1%. У дівчаток віком 7-14 років, хворих на вульвовагініт, концентрація зростає на 32,6%, а в 15-17 років досягає високих цифр і зростає на 57,7%..

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

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

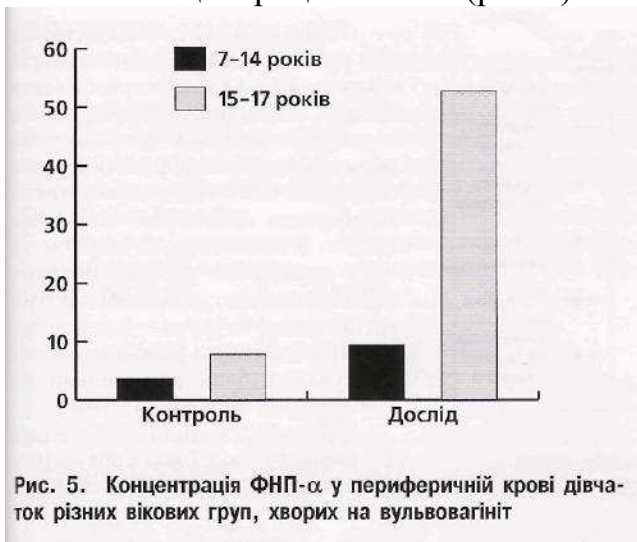


Рис. 5. Концентрація ФНП- α у периферичній крові дівчаток різних вікових груп, хворих на вульвовагініт

Підсумовуючи одержані результати вивчення концентрації основних прозапальних цитокінів, слід зауважити, що у дівчаток віком 0-18 років, хворих на вульвовагініт, формуються різні за типом імунологічні реакції (відповіді) на антигени патогенних та умовнопатогенних 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. Свідчення цього є зростання концентрації прозапальних цитокінів у периферичній крові дівчаток, хворих на вульвовагініт.

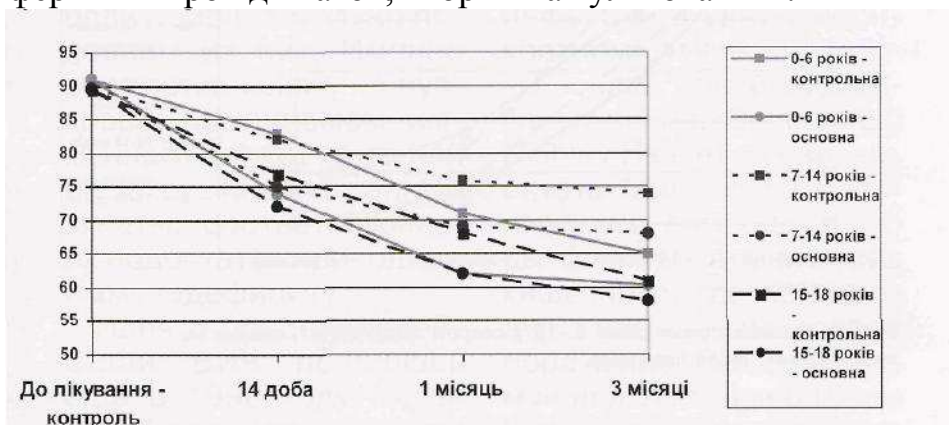


Рис. 6. Динаміка рівня IL-1β у крові дівчат, хворих на вульвовагініт, після лікування

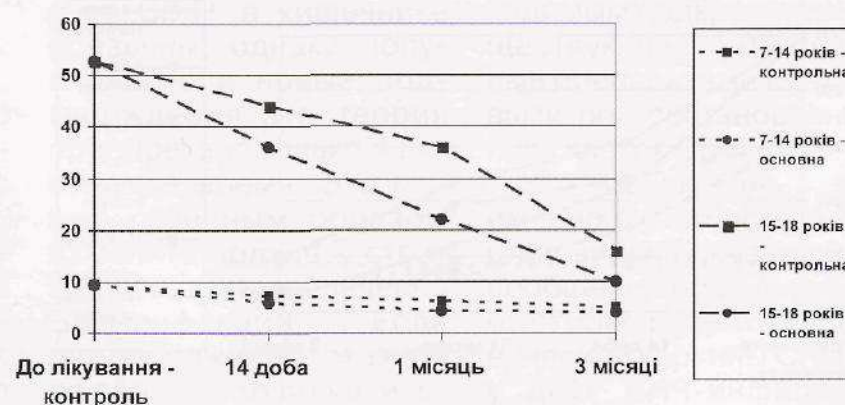


Рис. 7. Динаміка рівня ФНП-α у крові дівчат, хворих на вульвовагініт, після лікування

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

Окрім клінічної симптоматики, ми провели оцінку ефективності лікування на 14 добу терапії, через 1 та 3 місяці після лікування на підставі визначення цитокінів основних класів у периферичній крові пацієнток двох груп: перша група отримувала традиційне лікування (згідно з виявленим збудником та його чутливістю до антибіотиків; антикандидозна; десенсибілізуюча; місцева); друга група – з включенням Протефлазиду. Кожна група обстежуваних була розподілена на три підгрупи відповідно 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 років, 15 – від 15 до 18 років).

Слід зазначити, що визначення рівнів IL-1β, IL – 2, ФНП – α в периферичній крові та IL-1β, sIgA у секреті піхви в процесі лікування та після проведеного курсу, терапії свідчить, що нормалізація їх відбувалась значно швидше в

основній групі дівчат усіх вікових періодів жмття порівняно з групою із традиційним лікуванням (рис. 6-10).

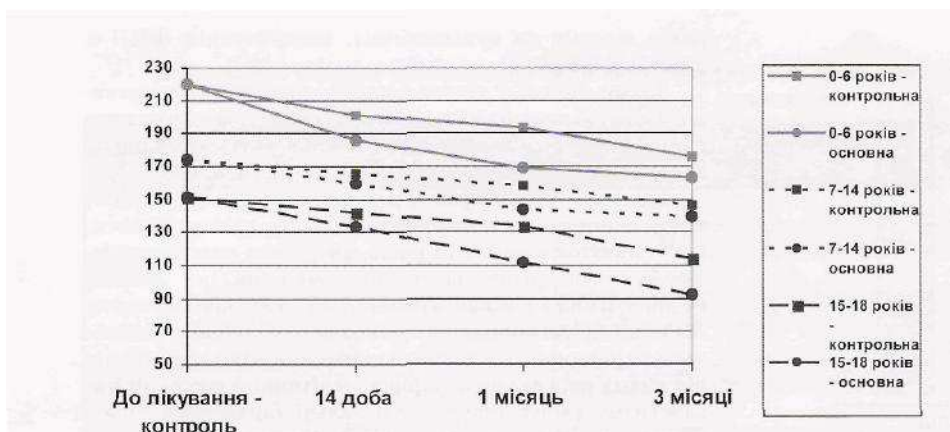


Рис. 8. Динаміка рівня IL-2 у крові дівчат, хворих на вульвовагініт, після лікування

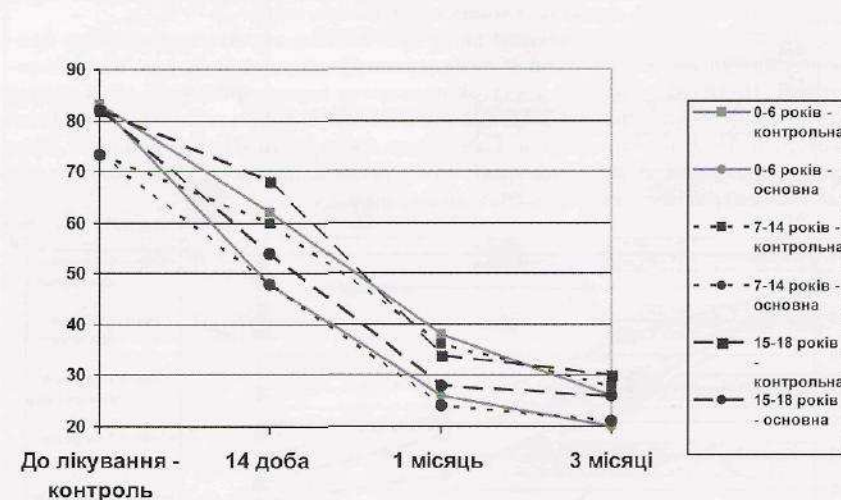


Рис. 9. Динаміка рівня IL-1β у секреті піхви дівчат, хворих на вульвовагініт, після лікування

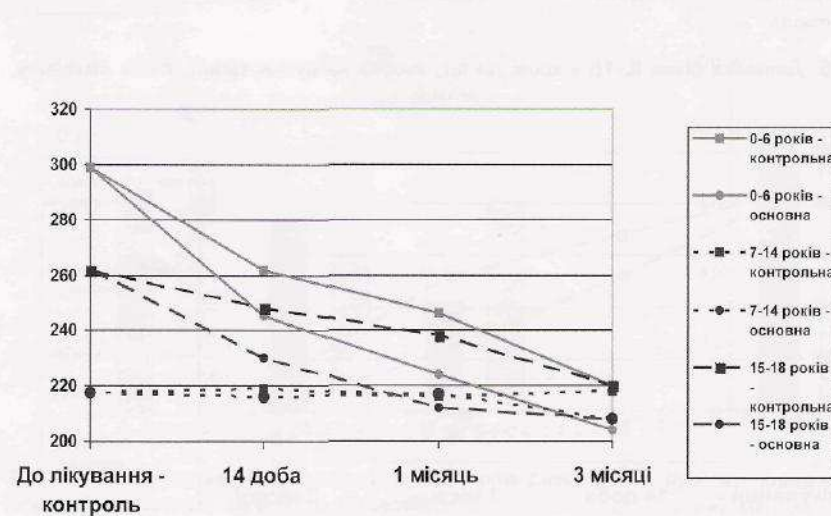


Рис. 10. Динаміка рівня sIgA у секреті піхви дівчат, хворих на вульвовагініт, після лікування

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

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: 000 «Нева-Люкс»; 2001.
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 (12); 26-35.
6. Богданова Е.А. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек. Гинекология 1999; 3 (1): 21-27.
7. Гуркин Ю.А., Гоготадзе И.Н. Расширение терапевтических возможностей при лечении вульвовагинитов у девушек. Вісник асоціації акушері-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: СПб; 2000.
9. Теплякова М.В., Радионченко А.А., Рыжова И.А. Секреторный иммунитет влагалища при остром неспецифическом сальпингите. Акушерство и гинекология 1990; 6: 56-57.

Науково-практичний журнал «Репродуктивне здоров'я жінок» № 2 (22) - 2005 (с. 168-173)