

Использование флавоноидов в комплексном лечении женщин с воспалительными заболеваниями гениталий вирусно-бактериальной этиологии

И. Б. Вовк, О. О. Ревенко, О. И. Данилюк
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Резюме

Проведены клиничко-лабораторные исследования (бактериологические, бактериоскопические, вирусологические, иммуноферментные, ПЦР) у 68 женщин возраста 18 - 40 лет с хроническими воспалительными процессами гениталий, обусловленными инфекциями вирусно-хламидийной этиологии. При иммуноферментном исследовании цервикальной слизи особое внимание было уделено состоянию местного иммунитета. Проведено комплексное противовоспалительное лечение данной группы женщин с использованием антибактериальной терапии, противогрибковой, десенсибилизирующей, витаминотерапии, гепатопротекторов и Протефлазида. Установлено, что при комплексном лечении хронических воспалительных процессов гениталий, обусловленных инфекциями вируснохламидийной этиологии, с использованием Протефлазида отмечается значительное улучшение клинической картины заболевания, происходит нормализация основных факторов защитной функции цервикальной слизи, снижение обсеменения половых путей микрофлорой, что благоприятно влияет на состояние местного иммунитета женского полового тракта в целом.

Ключевые слова: хронические воспалительные процессы гениталий, инфекции вируснохламидийной этиологии, иммуноглобулины крови, защитные факторы, комплексное лечение, Протефлазид.

Введение

В последнее десятилетие одной из актуальных проблем современной гинекологии стала проблема прогнозирования, профилактики и лечения воспалительных процессов гениталий, вызванных инфекциями, передающимися половым путем.

Если до настоящего времени эта проблема носила чисто медицинский характер, то сейчас она получила статус важной социально-демографической, т.к. этим заболеваниям принадлежит ведущее место среди причин нарушения репродуктивного здоровья населения Украины. Об этом свидетельствует одобренная Указом президента Украины и принятая к реализации Национальная программа «Репродуктивное здоровье 2001 - 2005» от 26.03.2001 г. № 203/2001, цель которой - улучшение демографической и социально-экономической ситуации в государстве, репродуктивного здоровья населения [1,2,3].

Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов занимают особое место в структуре общей заболеваемости и составляют 50 % - 78 % гинекологических больных [2,3]. Частота их угрожающе растет в связи с повышением сексуальной активности в молодом возрасте, нестабильностью половых контактов, ухудшением экологической ситуации, бесконтрольным использованием лекарств, а именно, антибиотиков [4,5].

Урогенитальные инфекции, по данным многих авторов, почти всегда полимикробны, и вызваны бактериальной (гонококк, хламидии, патогенный стафилококк, стрептококк, микоплазма, уреоплазма, анаэробы) и вирусной микрофлорой (вирус папилломатоза, простого герпеса, цитомегаловирус) [4, 6].

Анализ литературы позволяет утверждать, что важнейшее значение и по частоте распространения, и по многогранности и тяжести последствий имеют следующие возбудители ВППП: *Chlamidia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Mycoplasma hominis* (в особенности *M.genitalis*), *Ureaplasma urealiticum*, *Trichomonas vaginalis*, которые часто сочетаются между собой [8,9].

Наличие микробных ассоциаций оказывает содействие не только лучшей адаптации к внутриклеточному паразитированию, но и усиливает патогенные свойства каждого из сочленов этой ассоциации, что приводит к большей резистентности микроорганизмов внешнему отрицательному воздействию, в т.ч. и антибиотиков.

Ассоциированные урогенитальные инфекции вызывают серьезные изменения как клеточного, так и гуморального иммунитета, создавая условия, при которых обычная антибактериальная терапия оказывается неэффективной.

Поэтому целью нашей работы является разработка комбинированной комплексной терапии с включением препарата "Протефлазид", направленной не только на микробные ассоциации, но и на нормализацию фагоцитарной реакции в очаге поражения и в организме больной.

Материалы и методы исследования

Обследовано 68 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий вируснохламидийной этиологии. У 34 женщин была диагностирована герпесная инфекция (HSV-2), у 34 - герпесная инфекция сочеталась с генитальным хламидиозом.

Все больные находились в отделении планирования семьи и полового развития девушек и подростков ИПАГ АМН Украины. Все женщины находились в активном репродуктивном возрасте (18 - 40 лет), средний возраст составил $27,1 \pm 3,4$ года. Продолжительность заболевания составила от 2 до 10 лет с частыми рецидивами, в особенности в осенне-весенний период (в среднем $6,6 \pm 0,9$ года). 74,5 % женщин жаловались на периодическую боль внизу живота и в крестце, на постоянную боль жаловались 20,6 % больных. Лишь 14,7 % больных связывали боль с менструацией. 58,8 % больных отмечали бели, которые носили постоянный характер и имели неприятный запах, 26,5 % - зуд в области внешних половых органов. У 11,8 % женщин имели место нарушения менструального цикла (у 5,9 % - олигоменорея, у 5,9 % - альгодисменорея). Бесплодие имело место у 52,9 % больных (у 38,2 % - первичное, у 8,8 % - вторичное). 59,9 % женщин связывали заболевания с началом половой жизни, 8,8 % - с переохлаждением, 8,8 % - с первым абортom.

В анамнезе лишь у 41,2 % женщин проводили противовоспалительную терапию. Из них 79,4 % после проведенной терапии не отмечали улучшения самочувствия. 23,5 % женщин были незамужние, 55,9 % состояли в первом и 20,6 % - во втором и более браке.

У 85,3 % женщин исследуемой группы хронический двусторонний сальпингит сочетался со спаечным процессом органов малого таза, у 8,8 % - с синдромом поликистозных яичников, у 8,8 % - с фибромиомой матки, у 17,6 % - с генитальным эндометриозом. При осмотре в зеркалах у 58,8 % женщин слизистая влагалища была гиперемированной, у 8,8 % - зернистая и пятнистая, у 11,8 % - был эндоцервицит, у 17,6 % - эрозия шейки матки.

При объективном обследовании у 55,9 % женщин отмечались увеличенные болезненные придатки, смещение матки в ту или иную сторону, укороченные крестцово-маточные связки.

С целью выяснения возбудителя заболевания использовали метод ПЦР-диагностики, иммуноферментный, бактериологический, бактериоскопический методы в соскобах из влагалища, цервикального канала, уретры. Состав анаэробной микрофлоры оценивали соответственно методическим рекомендациям «Лабораторная диагностика гнойно-воспалительных заболеваний, обусловленных спорогенными анаэробными микроорганизмами» (Харьков, 1985 г.).

Посев слизи гениталий осуществляли на ряд диагностико-дифференцированных сред: желточно-солевой агар, кровяной агар, шоколадный агар, среды Эндо, Плоскирева, Сабуро, тиогликолевая среда, среда MRS для лактобацилл. Степень микробного обсеменения определяли методом секреторного посева на среды, позволяющие выявить максимально возможный спектр аэробных и анаэробных бактерий.

Идентификацию лактобактерий, пептострептококков, бактериоидов, пептококков проводили по культуральным, морфологическим и тинкториальным свойствам. После подсчета колоний, полученные данные пересчитывали в десятичные логарифмы от количества микробных меток.

Диагностику хламидиоза осуществляли иммуноферментным методом (тест системы хламибест, Новосибирск) и методом бактериоскопии. Уреаплазмы выявляли культуральным методом путем высева материала в среду из плаценты с учетом пробы на уреазу.

Определяли наличие специфических антигерпетических HSV-2 Ig и M в сыворотке крови тест-системами фирмы «Novum diagnostica» (Германия) на стриповом иммуноферментном анализаторе «Star fax 300» (США) при длине волны 450 нм.

Кроме того, нами изучен локальный иммунитет путем определения уровней иммуноглобулинов класса G, A, M, секреторного Ig, лизоцима и C3 -компонент комплимента в цервикальной слизи.

Все больные получили традиционную комплексную противовоспалительную терапию с использованием антибактериальной терапии (с учетом выделенной микрофлоры и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам), антимикотической, десенсибилизирующей, витаминотерапии, гепатопротекторов и Протефлазида.

Протефлазид назначали женщинам с воспалительными заболеваниями гениталий герпесвирусной этиологии с I-го дня антибактериальной терапии. Капли, которые наносили на кусочек сахара (или пищевого крахмала), принимали per os по схеме: первая неделя по 5 капель трижды в сутки, вторая и третья недели - по 10 капель трижды в сутки и четвертая неделя - по 8 капель трижды в сутки. Продолжительность первого курса приема Протефлазида в комплексной противовоспалительной терапии составила 28 дней.

Параллельно с пероральным приемом препарата проводили местное лечение раствором, в состав которого входил Протефлазид. Для приготовления вагинальных тампонов 3 мл Протефлазида растворяли в 20 мл физиологического раствора. Дважды в сутки во влагалище вводили марлевый тампон, смоченный приготовленным раствором, в течение 10 дней.

При выявлении герпесвирусной инфекции у полового партнера лечение проводили одновременно.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка эффективности проведенной терапии осуществлялась через 2 недели и через 1 месяц после лечения на основе клинических данных (отсутствия рецидива заболевания и результатов бактериологического, бактериоскопического, вирусологического и иммунологического исследований).

85,3 % больных на 2 - 3 день назначенной терапии отмечали повышение температуры тела до 37,2 - 37,4°C, усиление болей внизу живота и увеличение выделений из влагалища. Это свидетельствует об обострении воспалительного процесса, что, в свою очередь, положительно влияет на эффективность антибактериальной терапии.

На 4 - 5 день лечения боли исчезали, температура тела нормализовалась, улучшалось самочувствие, больные отмечали уменьшение выделений из влагалища, уменьшение зуда и неприятного запаха.

После лечения у 86,7% больных отсутствовал *Staphylococcus aureus*, значительно снизилось количество высевания условно-патогенных стафилококков (80,88 %), что не достигает диагностических титров. Результаты бактериологического исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Микробиоценоз больных с хроническими воспалительными процессами гениталий вируснохламидийной этиологии

Микроорганизм	Всего, % n = 50	В том числе, по количеству,		
		10 ²	10 ¹	10 ⁰
<i>Staphylococcus: epidermidis</i>	61,33	24,0	28,0	9,33
<i>saprophyticus</i>	6,67	6,67	-	-
<i>aureus</i>	13,33	1,33	5,33	6,67
<i>Candida albicans</i>	34,67	21,33	6,67	6,67
<i>Streptococcus: viridans</i>	12,0	8,0	2,67	1,33
<i>faecalis</i>	9,33	5,33	2,67	1,33
(β-гемолитический) <i>agalactiae</i>	5,33	2,67	-	2,67
<i>Corinebacterium xerosis</i>	13,33	5,33	6,67	1,33
<i>Escherichia coli</i>	29,33	9,33	13,3	6,67
<i>Enterobacter cloace</i>	5,33	1,33	2,67	1,33
<i>Klebsiella spp.</i>	5,33	5,33	-	-
<i>Acintobacter spp.</i>	1,33	-	1,33	-
<i>Peptostreptococcus:</i>	10,67	5,33	2,67	2,67
	1,33	-	-	1,33
	1,33	1,33	-	-
	4,0	1,33	2,67	-
<i>Bacteroides: melamin</i>	2,67	-	1,33	1,33
<i>fragilis</i>	6,67	-	4,0	2,67
<i>Enterobacter spp.</i>	1,33	-	-	1,33
<i>Pseudomonas</i>	1,33	-	1,33	-
<i>alcalig. Lactobacillus spp.</i>	37,33	9,33	13,33	14,67

Данные о состоянии специфических факторов защиты цервикальной слизи приведены в таблице 2.

Таблица 2

Концентрация иммуноглобулинов в цервикальной слизи обследованных женщин до и после лечения, г/л.

Группа больных	n	SlgA	IgG	IgA	IgM
До лечения	50	1.20±0.16	0.31 ±0,04	0.05±0.01	-
После лечения	50	0,74±0,14	0.15±0.03	0.10±0.02	-
Здоровые женщины	20	0.62±0.12	0.17±0.02	0.12±0.02	-
Достоверность	p	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ < 0,05	P ₁₋₂ < 0,05	-

Приведенные данные свидетельствуют, что при продолжительном протекании хронического воспалительного процесса вируснохламидийной этиологии отсутствует продукция Ig и наблюдается достоверное усиление местного синтеза секреторного sIg и иммуноглобулина класса G. Так в группе женщин до лечения уровень sIg составлял 1,20 ± 0,16 г/л, уровень Ig – 0.31 ± 0,04 г/л, что, в свою очередь, и является отражением хронического протекания заболевания. При этом сохраняется также некоторый дефицит в продукции Ig, уровень которого достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем после лечения.

В результате применения Протефлазида происходит восстановление защитной функции слизистой шейки матки, о чем свидетельствует нормализация исследованных факторов местной защиты.

Таблица 3

Концентрации лизоцима и С3-компонент комплемента в цервикальной слизи до и после лечения, г/л

Группа больных		Лизоцим	С3-компонент комплемента
Больные женщины (до лечения)	15	0,080±0,020	0,290±0,040
Больные женщины (после лечения)	15	0,140±0,040	0,080±0,010
Здоровые женщины	20	0,17±0,03	0,050±0,012
Достоверность разницы	P	P ₁₋₂ < 0,001	P ₁₋₂ < 0,001

Так уровень секреторного иммуноглобулина А и иммуноглобулина класса G в группе женщин после применения препарата снижается по сравнению с их уровнем до лечения (табл. 2). Происходит также восстановление синтеза местного IgA, уровень которого в результате осуществленных терапевтических мероприятий значительно повышается.

Общепризнанным является тот факт, что цервикальная слизь имеет выраженную протеолитическую и бактерицидную активность, обусловленную наличием в ней таких растворимых белков, как лизоцим и комплемент. Данные о содержании указанных показателей местной защиты приведены в таблице 3. Полученные данные свидетельствуют о том, что для хронического течения заболеваний половой сферы у обследованных женщин характерно снижение уровня лизоцима в цервикальной слизи до лечения по сравнению с показателями после проведенной терапии с применением Протефлазида (0,080 ± 0,020 г/л и 0,170 ± 0,030 г/л соответственно, p<0,001); возможно увеличение С3-компонент комплемента (0,290 ± 0,040 г/л против 0,050 ± 0,012 г/л соответственно, p<0,001).

Через 1 мес после лечения у 88,2 % женщин, получавших Протефлазид, по данным иммуноферментного исследования Ig, методом бактериоскопии и ПЛР, хламидиоз не диагностировался. У 41,2 % в сыворотке крови определялся Ig (что является признаком перенесенной хламидийной инфекции), который оставался на незначительном уровне (+), (++) . Использование иммуноферментного анализа соскобов цервикального канала и уретры также свидетельствует об отсутствии хламидийного антигена в исследуемом материале.

Что касается выявления генитального герпеса, то у 85,3 % женщин, по данным ПЛР, вирус не выявлялся, у 91,2 % отсутствовал Ig. Следует отметить, что незначительный процент неэффективного лечения приходился на больных с сочетанием герпетической и хламидийной инфекции с длительным, часто рецидивирующим течением заболевания.

Выводы

Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности Протефлазида в комплексной терапии хронических воспалительных процессов гениталий вируснохламидийной этиологии. Об этом свидетельствует значительное улучшение клинической картины заболевания, нормализация основных факторов защитной функции цервикальной слизи (sIg, иммуноглобулины, лизоцим и С3-компонент комплемента), снижение (по данным клинического и бактериологического анализов) обсеменения половых путей микрофлорой (о чем свидетельствует снижение уровня Ig), что благоприятно влияет на состояние местной защиты женского полового тракта в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюкавкина Н.А., Руденко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки //Вопр. питания. - 1996. - № 2. - С. 31.
2. Антиоксидантные свойства дигидрохверцитина /Теселкин Ю.А., Жамбалова Б. А., Бабенкова И.В., Клебанов Г.И., Тюкавкина Н.А. //Биофизика. - 1996. - Т. 41. - №3. - С. 620.
3. Ratty A.K., Das N.P. Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroxidation: structure-activity relationship //Biochem. Mrd. Metab. Biol. - 1988. - V. 39. - P. 69-79.
4. Kandaswami C., Perkins E., Drzewiecki G., Soloniuk D.S., Middleton E. Jr. Differential inhibition of proliferation of human squamos cell carcinoma, gliosarcoma and embryonic fibroblast-like lung cell in culture by plant flavonoids. //Anticancer Drugs. - 1992. - V. 3. - P. 525-530.
5. Devi M.A., Das N.P. In vitro effects of natural plant polyphenols on the proliferation of normal and abnormal human lymphocytes and their secretions of interleukin-2 // Cancer Lett. -1993. - V. 69. - P. 191-196.
6. Huang M.T., Wood A.W., Newmark H.L., Sayer J.M., Yagi H., Jerina D.M., Conney A.H. Inhibition of the mutagenicity of bay-region diol-epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons by phenolic plant flavonoids. //Carcinogenesis. -1983. - V. 4. - P. 1631-1637.
7. Изучение бифидофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста /Коршунов В.М., Гуднева З.А., Ефимов Б.А и соавт. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1997. - № 4. - С. 74-78.
8. Сомов Г.П., Бузолева Л.С., Бурцева Т.И. Изучение механизмов адаптации бактерий к факторам окружающей среды // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -1999.- № 9. - С. 334-338.