

Застосування індукторів ендogenous інтерферонів у комплексному лікуванні запальних захворювань придатків матки

Л.М. Рак, О.М. Юзько

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті наведено результати застосування препарату Протефлазід, який має властивості індукції синтезу ендogenous α - і γ -інтерферонів у комплексному лікуванні хронічних запальних захворювань придатків матки. Установлено високу ефективність та доцільність застосування даного препарату в комплексній терапії хворих з наведеною вище патологією.

Ключові слова: запальні захворювання придатків матки, урогенітальні інфекції, Протефлазід.

У сучасних умовах лікування запальних захворювань статевих органів та сечової системи пов'язано зі значними труднощами. Це зумовлено, насамперед переважаючим асоціативного характеру ураження сечостатевих органів інфекційними збудниками переважно із внутрішньоклітинним типом персистенції, для яких характерний високий тропізм до клітин циліндричного епітелію. Остання особливість дозволяє збудникам запальних захворювань придатків матки переживати період активного лікування і деякою мірою зумовлює неефективність терапії запального процесу, особливо при його латентному перебігу [1, 7].

Враховуючи поширеність хронічних форм запальних процесів придатків матки, виникає необхідність у переоцінці традиційних форм лікування запальних захворювань статевих органів у напрямку підвищення неспецифічної резистентності організму до збудників запальних захворювань придатків матки. Універсальним способом активації системи інтерферону і підвищення неспецифічної резистентності організму до вірусних інфекцій є застосування індукторів інтерферону. Для багатьох індукторів інтерферону доведена можливість комбінованого застосування з антибіотиками, що дозволяє в низці випадків знизити дози призначуваних препаратів, зменшити їхню токсичну дію, досягнувши при цьому синергізму [2].

У даному напрямку нас зацікавило застосування у комплексній терапії запальних захворювань придатків матки препарату Протефлазід, який володіє властивостями індукції ендogenous інтерферонів, має пряму протівірусну дію, підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій. Позитивні ефекти Протефлазиду зумовлені флавоноїдними глікозидами, які містяться в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., за рахунок їхньої здатності блокувати ДНК-полімеразну активність в клітинах, інфікованих вірусами герпесу. Однак результатами сучасних досліджень встановлено підвищення неспецифічної резистентності організму не лише до вірусної, а й до бактеріальної інфекції за рахунок збільшення продукції ендogenous інтерферонів альфа- (ІФН- α) і гамма- (ІФН- γ) під впливом Протефлазиду [1, 4, 9]. На сьогодні встановлено є дозозалежний ефект впливу

ІФН- γ на хламідії: високі рівні даного цитокіну повністю затримують ріст хламідії, а низькі – індують розвиток морфологічно аномальних форм [6, 7]. Слід також враховувати також і проапоптозні та апоптозні властивості препаратів – індукторів ендogenous інтерферонів [5]. Важливим є доведена імунологічна безпека застосування препарату. При тривалому (щоденному протягом 6 міс) вживанні не було виявлено пригнічення активності ІФН- α і ІФН- γ , що свідчить про відсутність рефрактерності імунотропних клітин до індукції інтерферону [8, 9].

Наведені вище характеристики препарату були взяті нами за основу при розробленні комплексу протизапальної терапії хронічних сальпінгоофоритів, спричинених мікст-інфекцією у жінок та проведено аналіз ефективності лікування із застосуванням даного препарату.

Мета роботи: оцінювання ефективності лікування запальних захворювань придатків матки, зумовлених мікст-інфекцією у жінок із використанням в комплексній протизапальній терапії препарату Протефлазід.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-мікробіологічне спостереження за 64 пацієнтками з хронічними запальними захворюваннями придатків матки. Вік обстежених жінок коливався від 18 до 38 років. Середня тривалість захворювання склала $4,5 \pm 0,8$ року.

Етіологічні чинники виникнення запального процесу придатків матки діагностували при комплексному мікробіологічному (мікроскопія вмісту каналу шийки матки та заднього склепіння піхви, бактеріологічне) дослідженні та методом прямої імуофлуоресценції матеріалу, отриманого під час зшкрібка з каналу шийки матки. Окрім того, для діагностики хламідіозу, герпесвірусної інфекції застосовували також полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР).

Бактеріологічним методом виділяли та ідентифікували бактеріальні форми мікроорганізмів – умовно-патогенну мікрофлору, а також міко- та уреоплазми із визначенням мікробного числа та чутливості виділеної мікрофлори до антибіотиків.

Усі пацієнтки були розподілені на дві групи. Перша включала 32 жінки, в яких була застосована традиційна протизапальна терапія із дотриманням усіх принципів її раціональності. Підбір антибактеріальної терапії в усіх випадках здійснювали згідно з виділеною мікрофлорою – етіологічним чинником запалення, з урахуванням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків. До другої групи ввійшли 32 жінки, яким в комплекс протизапального лікування був включений Протефлазід за наступною схемою: перший тиждень по 7 крапель двічі на день, протягом наступних 2–3 тиж – по 15 крапель двічі на день та з 4-го тижня – 24 краплі на день, розділивши їх на 2 прийоми. Пацієнткам із супутньою патологією шийки

мати в комплекс лікування включали також місцеві аплікації препарату у вигляді вагінальних тампонів, змочених розчином Протефлазиду (3 мл), розведеним у 20 мл 0,9% NaCl двічі на добу протягом 14 днів. Тривалість застосування Протефлазиду в комплексній протизапальній терапії склала 28 днів. Етіотропну антибактеріальну терапію при лікуванні хронічних запальних захворювань урогенітального тракту поза загостренням рекомендується розпочинати через 7–10 днів від початку застосування Протефлазиду. Зважаючи, що всі пацієнтки звернулися за допомогою в період загострення запального процесу, Протефлазид призначали з першого дня лікування з початком антибактеріальної терапії. Одночасно проводили лікування статевого партнера [4].

На 5-у та 10-у добу після початку терапії проведено оцінювання змін клінічної картини захворювання. Надалі, через 1 та через 3 міс, проведено оцінювання клінічного, мікробіологічного контролю ефективності лікування. Через 12 міс здійснено клінічний контроль, оцінювання ефективності проведеної терапії, аналіз рецидивів захворювання.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили методами варіаційної статистики. Достовірність вибіркової різниці вимірювали довірним критерієм точності. При порівнянні невеликих вибірок застосовували непараметричний метод ϕ (кутового перетворення Фішера). Величину p (достовірність різниці) визначали за таблицею Стюдента–Фішера. Різницю між середніми величинами, які порівнювалися, вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх 64 обстежених жінок було діагностовано хронічний сальпінгофорит із наявністю 1–3 епізодів загострення запалення придатків протягом року. Частина хворих (23,4%) скаржились на супутні дизуричні розлади (часте, болюче сечовиділення). Пацієнтки звернулися за допомогою в період загострення запального процесу придатків матки та основною скаргою був больовий синдром, пальпаторно – болючі, збільшені, тістуватої консистенції, тяжисті придатки. У всіх пацієнток відзначалися патологічні виділення зі статевих шляхів, гіперемія слизової оболонки піхви. Окрім того, 39 пацієнток (60,9%) мали супутні кольпіт та вульвовагініт; у 48 жінок (21 пацієнтка першої та 22 жінки другої групи – 65,6% та 68,8% відповідно) спостерігались справжні ерозії, псевдоерозії шийки матки та ендocerвіт, спричинені мікст-інфекціями. Порушення менструального циклу відзначали 30 пацієнток (46,9%); 13 (20,3%) повідомили про сексуальну дисгармонію. Серед супутніх захворювань у 9 пацієнток був виявлений хронічний піелонефрит, у 7 – хронічний тонзиліт.

Результати мікробіологічного дослідження свідать, що в етіологічному спектрі чинників запальних захворювань внутрішніх статевих органів переважали інфекційні чинники, що передаються статевим шляхом: хламідії виявлено у 30 жінок (46,9%), мікоплазми – у 23 (35,9%), уреплазми – у 21 (32,8%), вірус герпесу II типу – у 12 (18,7%) на тлі високої частоти інфікування трихомонадною інфекцією – 48 (75,0%) в двох- та трьохкомпонентних асоціаціях з патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою з високим мікробним числом. Гонокок виявлено у 11 хворих (17,1%), золотистий стафілокок – у 16 (25,0%), кишкова паличка – у 7 (10,9%), гарднерели – у 11 (17,2%), дріжджові гриби роду *Candida* – у 18 (28,1%). Мікробні асоціації мали місце у 93,8% випадків.

Критеріями ефективності лікування вважали негативні результати мікробіологічного дослідження щодо інфекційного етіологічного чинника запального процесу, зникнення симптоматики запалення (болю, патологічних виділень зі статевих шляхів, пальпаторно – нормалізація стану придатків матки) та відсутність рецидивів загострення запального процесу протягом року спостереження за хворими.

Під час лікування відзначали наступну динаміку клінічної картини. На 5-у добу клінічна картина в обидвох групах жінок була без суттєвих відмінностей.

На 10-у добу періодичний біль унизу живота продовжував турбувати 9,4±0,4% жінок першої та 3,1±0,4% пацієнток другої групи ($p < 0,01$); явища кольпіту ще мали місце у 15,0±0,4% пацієнток першої групи та у 3,1±0,4% – другої ($p < 0,01$); помірна пальпаторна болючість придатків – у 9,4±0,4% на фоні базової терапії та у жодної при застосуванні Протефлазиду; їх збільшення, тістуватість – у 15,0±0,4% жінок першої групи та у жодної – в другій. Обмежена рухливість придатків мала місце у 12,5±0,5% в обидвох групах порівняння.

Через 1 міс на фоні призначення традиційної терапії у жінок першої групи позитивний клінічний ефект спостерігався в 65,6±0,9% випадків, мікробіологічний – у 59,3±0,7%. У жінок другої групи (із включенням в комплекс протизапальної терапії Протефлазиду), позитивна клінічна динаміка мала місце в 87,5±0,5% випадків ($p < 0,01$), стабільний мікробіологічний ефект спостерігався у 84,3±0,6% ($p < 0,01$).

Через 3 міс частота виникнення рецидивів у жінок першої групи склала 15,6±0,5%, а у пацієнток другої групи – 6,3±0,6% ($p < 0,01$).

У пацієнток першої групи з хронічним сальпінгофоритом і фоновими захворюваннями шийки матки, що отримували базову терапію, через 1 міс позитивні локальні зміни шийки матки були відзначені лише в 3 (14,3±0,8%) випадках у жінок із патологією шийки матки, решта жінок потребували додаткового лікування, в той час як у жінок другої групи, які в комплексній терапії отримували Протефлазид, позитивні візуальні та кольпоскопічні зміни були відзначені у 18 пацієнток (81,8±0,7%, $p < 0,01$).

Протягом року частота виникнення рецидивів запального процесу придатків матки у жінок першої групи склала 15,6±0,5%, а у пацієнток, в комплекс лікування яких був включений препарат Протефлазид, – 3,1±0,7% ($p < 0,01$), що підтверджує його клінічну ефективність та доцільність застосування в комплексі протизапальної терапії у даної категорії пацієнток. Нормалізація менструального циклу відбулась в усіх пацієнток другої групи та лише у 5 з 14 пацієнток з даними порушеннями в першій. Нормалізацію циклу відзначали і інші автори [3]. У жодному випадку у пацієнток другої групи через рік після проведеного лікування не відзначено проявів сексуальної дисгармонії, в той час, як у 4 пацієнток першої групи продовжувались дані розлади.

ВИСНОВОК

Таким чином, застосування Протефлазиду в комплексному лікуванні хронічних запальних процесів придатків матки, зумовлених мікст-інфекцією, підвищує ефективність терапії, а також дозволяє знизити частоту виникнення рецидивів захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу індукторів ендогенних інтерферонів при застосуванні їх у складі комплексної терапії на репродуктивний потенціал жінок з хронічними рецидивними запальними захворюваннями придатків матки та безпліддям.

Использование индукторов эндогенных интерферонов в комплексном лечении воспалительных заболеваний придатков матки

Л.М. Рак, А.М. Юзько

В статье приведены результаты применения препарата Протефлазид, который имеет свойства индукции α - и γ -интерферонов в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки. Установлена высокая эффективность и целесообразность применения данного препарата в комплексной терапии больных с приведенной выше патологией.

Ключевые слова: воспалительные заболевания придатков матки, урогенитальные инфекции, Протефлазид.

The use of endogenous interferons inducers in a complex treatment of inflammatory diseases of the uterine appendages

L.M. Rak, O.M. Yuzko

The paper demonstrates the results of use of Proteflazid, which has the properties of induction of synthesis of endogenous β - and γ -interferon, in a complex treatment of chronic inflammatory diseases of the uterine appendages. The high efficiency and usefulness of this drug in the treatment of patients with the above-mentioned diseases have been established.

Key words: inflammatory diseases of the uterine appendages, urogenital infections, Proteflazid.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Використання Протефлазиду в комплексній терапії хронічних запальних захворювань геніталій у жінок з хронічним неускладненим пієлонефритом / О.В. Ромащенко, М.О. Колесник, А.В. Руденко та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 4. – С. 73–80.
2. Воронова С.И. Значение определения иммунологических показателей у больных с хроническим сальпингоофоритом / С.И. Воронова, С.В. Казанцева, И.А. Власова // Медицинская иммунология. – 2001. – № 2, Т. 3. – С. 69–76.
3. Герасимова Т.В. Застосування Протефлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією / Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1, Т. 30. – С. 76–79.
4. Гурженко Ю.Н. Терапия воспалительных заболеваний мужских половых органов хламидийной этиологии с использованием препарата Протефлазид / Ю.Н. Гурженко, П.М. Клименко, А.С. Федорук // Здоровье мужчины. – 2010. – № 4. – С. 48–51.
5. Інтерферономодулююча та апоптозомодулююча активність препарату Протефлазид / М.П. Залевич, С.Т. Дюдюк, С.Л. Рыбалко та ін. // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – № 6, Т. 2. – С. 281–284.
6. Нагорний А.Е. Індукція ендогенних інтерферонів в лікуванні хронічного резистентного хламідіозу / А.Е. Нагорний // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 3, Т. 49. – С. 11–18.
7. Оценка эффективности использования Протефлазида в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий у женщин / О.В. Ромащенко, А.В. Руденко, С.Л. Рыбалко та ін. // Здоровье мужчин. – № 4, Т. 7. – 2003. – С. 19–22.
8. Панасюк Є.Л. Етіопатогенетична терапія гепесвірусної інфекції із застосуванням Протефлазиду: Дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Є.Л. Панасюк. – К., 2007. – С. 159.
9. Рыбалко С.Л. Отчет Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протефлазид / С.Л. Рыбалко. – К., ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского, 2010. – С. 34–45.