

АНДРЕЕВА ВЕРА ОЛЕГОВНА, ЛЕВКОВИЧ МАРИНА АРКАДЬЕВНА

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Современный подход к комплексному лечению неспецифического вульвовагинита у девочек-подростков с олигоменореей

Неспецифический вульвовагинит – наиболее частая патология среди гинекологических заболеваний детского и подросткового возраста [1]. По данным А.В. Мироновой и Г.Ф. Кутушевой данная нозология выявляется у 60-70% девочек, обращающихся к гинекологам [2]. Сложность терапии обусловлена различными факторами. Основные из них – ассоциированность инфекционных штаммов, персистирующие формы микроорганизмов, а также резистентность возбудителя к антибиотикам, широко и, порой, бездумно назначаемым в детском возрасте по поводу различных проблем. Известно, что состояние Т-клеточного звена иммунного ответа зависит от содержания половых гормонов. Так, Л.Г. Зайцевой с соавторами (2012) выявлено повышение активности провоспалительных цитокинов в овуляцию и противовоспалительных цитокинов в фазе секреции в вагинальных секретах здоровых и ВПГ-инфицированных женщин. По мнению авторов, это приводит к снижению уровня протективного Т-клеточного иммунного ответа и поддержанию хронической вирусной инфекции [3].

Локальное развитие инфекционного процесса в нижних отделах генитального тракта во многом обусловлено структурно-физиологическими особенностями влагалища. В связи с этим нельзя не оценить роль слизистой влагалища к способности секреции защитных факторов на внедрившийся патоген [4]. Однако литературные данные о состоянии компонентов иммунной реактивности на местном уровне до настоящего времени представлены разноречиво [5].

Среди факторов антимикробной защиты организма на местном уровне, кроме системы фагоцитоза и комплемента, основными составляющими естественной резистентности слизистых оболочек являются секреторный IgA (sIgA) и бактерицидные гуморальные факторы [6]. Иммуноглобулины (антитела) влагалищной жидкости секретируются плазматическими клетками, располагающимися в субэпителиаль-

ном слое влагалища. Значительная их часть попадает из кровеносной системы, остальные (до 55% sIgA) секретируются собственными иммунокомпетентными клетками [5]. Как известно, антитела могут служить прямым препятствием прикреплению бактерий или вирусов к слизистым поверхностям; они активируют каскад комплемента в уничтожении чувствительных микроорганизмов, а также усиливают поглощение или уничтожение микробов фагоцитарными клетками.

По данным О.А.Вороновой (2004) около половины пациенток с воспалительными заболеваниями влагалища имели нарушения местного иммунитета в виде снижения уровня sIgA [7]. Согласно исследованиям Е.Ф. Кира (2001) при бактериальном вагинозе выявлено уменьшение концентрации IgA, SIgA, IgG и увеличение концентрации IgM, который в норме отсутствует [8]. Отношение IgG/IgA у пациенток с данной патологией находилось в пределах 3,8:1-5,7:1, тогда как у здоровых составляло 1,5:1-2:1 [8].

Подобные сдвиги в концентрации иммуноглобулинов дают основание полагать, что возникший патологический процесс способствует больше транссудации иммуноглобулинов из сыворотки крови, чем их местному синтезу. В пользу такого предположения свидетельствует и существенное увеличение концентрации IgM.

Как известно, воспаление является реакцией слизистой оболочки влагалища, направленной на уничтожение вирусов и бактерий. Основными компонентами воспаления являются: альтерация с выделением медиаторов, сосудистая реакция с экссудацией, пролиферация. После фагоцитоза макрофагами бактериального антигена, происходит его разрушение, сопровождающееся выделением свободных радикалов и повреждение ими тканей. В ответ на это высвобождаются медиаторы воспаления, в свою очередь вызывающие пролиферацию лейкоцитов, активацию Т-лимфоцитов и дальнейшее

усиление воспаления. К основным медиаторам воспаления относят провоспалительные цитокины.

Иммунная система половых путей является частью общей иммунной системы слизистых оболочек и обладает структурным и функциональным сходством. Однако, слизистая оболочка половых органов имеет одну важную особенность: чувствительность к стероидным гормонам яичников, которые влияют на афферентное и эфферентное звено иммунного ответа. Так, в отдельные фазы цикла в отделяемом половых путей могут преобладать иммуноглобулины класса G над A-изотипом, характерным для большинства слизистых оболочек [9].

Интересны проведенные исследования содержания гонадотропных гормонов гипофиза у больных бактериальным вагинозом в динамике менструального цикла [8]. Показано, что при длительном течении патологического процесса отмечаются значимые индивидуальные колебания концентрации ЛГ и ФСГ при сохраненной средней величине их секреции. Нарушения гонадотропной функции гипофиза проявляются усилением секреции ЛГ и недостаточностью секреции ФСГ [8]. По данным автора у больных бактериальным вагинозом эндокринные нарушения выражаются в умеренной гиперсекреции эстрадиола на фоне сохраненной секреции суммарных эстрогенов и относительной гипозестрогении на фоне достоверного повышения уровня прогестерона на протяжении всего менструального цикла по сравнению со здоровыми женщинами.

Первичность гормональных нарушений при развитии воспалительного процесса подтверждается еще и тем, что выраженность дисбиотических явлений во влагалище мало зависит от этиологии воспалительного процесса, а больше связана с характером гормональных нарушений. Так, по данным исследований Ю.Э. Доброхотовой и Н.Г. Затилян (2008) наиболее значимое угнетение резидентной флоры наблюдается при

дисфункции яичников, менее существенное — при гиперпролактинемии и изменении уровня гормонов гипофиза [10].

Состояние эстрогенного профиля женского организма является важным фактором, обуславливающим, в том числе, и характер местного иммунитета влагалища. Учитывая выраженные изменения эндокринного статуса при дисфункции яичников, логично предположить дисбаланс локальных компонентов иммунной системы у пациенток с олигоменореей и аменореей.

Таким образом, изменение параметров иммунной системы при дисфункции яичников и сопряженные с ними нарушения цитокинового баланса служат патогенетическим основанием для введения препаратов противовоспалительного и иммуномодулирующего действия в комплексную терапию хронических воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек-подростков с олигоменореей.

Некоторые антисептические средства обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами наряду с антимикробным действием. В многочисленных научных статьях, основанных на результатах собственных исследований, описаны эффективность применения препарата Мирамистин®, его высокая антимикробная активность и широкий спектр действия. Действующее вещество — бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат. Препарат оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* и др.), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и др.), аэробных и анаэробных бактерий, определяемых в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Препарат оказывает противогрибковое действие на аскомицеты рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевые (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis glabrata* и т.д.) и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*) и т.д.), дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis* и т.д.), а также на другие патогенные грибы в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим препаратам [11].

У большинства госпитальных штаммов нет

резистентности к мирамистину. Кроме того, он стимулирует репаративные процессы, а в малых концентрациях обладает выраженным местным иммуномодулирующим действием, которое и обуславливает положительный терапевтический эффект препарата при урогенитальных инфекциях [12].

Целью нашего исследования была оптимизация тактики ведения подростков с неспецифическими вульвовагинитами и овариальной дисфункцией на основании изучения местного (влагалищного) иммунитета.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 126 подростков, обратившихся в гинекологическое отделение ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России по поводу олигоменореи (N91.3) и хронического неспецифического вульвовагинита (N76.1). Данные больные составляли I клиническую группу, которая была разделена на 2 подгруппы в зависимости от применяемых методов местной терапии. I A подгруппу составляли 64 пациентки, получавшие инстилляцию препарата Мирамистин® (Sol.Miramistini 0,01%) интравагинально в объеме 10 мл через пластиковый катетер 1 раз в сутки в течение 10 дней (в соответствии с инструкцией к препарату). I B подгруппу составляли 62 пациентки, получавшие местную антибактериальную (АБ) терапию вагинальными палочками (антибиотик подбирался индивидуально в зависимости от чувствительности выявленных микроорганизмов). Результаты исследований пациенток I группы (A и B подгрупп) сравнивались с показателями 20 здоровых девочек аналогичного возраста, составлявших контрольную группу. Средний возраст больных составлял 16,2 (17,4; 15,9) лет. Для оценки функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы проведено определение плазменных концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ, ФСГ), а также эстрадиола (Э2) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «АлкорБио» (Россия) и DRG (США) по стандартной методике.

Изучение состояния местного иммунитета больных обеих групп проводилось с помощью определения уровня локальных цитокинов в вагинальном смыве до и после лечения. Вагинальные смывы получали путем орошения влагалища 5 мл стерильного 0,9% раствора NaCl. Клеточный осадок отделяли центрифугированием при 1200 об/мин в течение 10 мин. В полученном вагинальном секрете определяли концентрацию провоспалительных цитокинов — TNF- α , IL-8, IFN- α методом твердофазного иммунофер-

ментного анализа с использованием тест-систем (Bender Medsystems, Австрия) и содержание основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Воспалительную реакцию слизистых оболочек влагалища и шейки матки оценивали по количеству лейкоцитов. Качественная и количественная оценка всех ассоциантов микробиоценоза генитального тракта осуществлялась с использованием бактериологического, бактериоскопического исследований, ИФА и ПЦР. Видовую идентификацию облигатных и факультативных анаэробов, микроаэрофилов, включая генитальные микоплазмы, гарднереллы, грибы и трихомонады проводили с помощью компьютерной программы и идентификационных наборов фирмы Becton Dickinson BBL Crystal System. Методом ПЦР-диагностики выявляли хламидии, трихомонады, вирусы, гонококки. С помощью ИФА определялись антигены возбудителя хламидиоза. У всех пациенток специфический вульвовагинит был исключен.

Лечение пациенток A и B подгрупп наряду с описанной выше местной терапией, направленной на восстановление нормоценоза генитального тракта, включало коррекцию II фазы менструального цикла — с 14 по 26 дни менструального цикла применялся дидрогестерон в суточной дозе 20 мг.

Через 2 недели после окончания местного лечения проводился бактериологический контроль и повторно исследовался смыв из влагалища на содержание цитокинов и иммуноглобулинов.

Результаты исследования.

У пациенток I группы обеих подгрупп средние значения гонадотропинов не различались с показателями группы контроля, а уровень эстрадиола, был ниже средних показателей здоровых девочек - в 1,04 раза ($p < 0,05$) и не имел статистически обоснованных различий между подгруппами ($p \geq 0,05$).

При бактериоскопическом исследовании вагинального отделяемого у пациенток I группы выявлялось повышенное количество лейкоцитов, смешанная кокко-бациллярная микрофлора, а у 8 (12,5%) девочек I A подгруппы и 6 (9,7%) I B подгруппы - споры грибка *Candida albicans*.

В результате проведенного бактериологического исследования выявлено достоверное уменьшение числа пациенток с нормоценозом генитального тракта в обеих подгруппах (без существенных различий между подгруппами) по сравнению с группой контроля, где нормо-

ценоз был одним из основных критериев отбора. Так, состояние нормоценоза выявлено у 24 больных I группы - 19,05 % (11 случаев I A подгруппы и 13 - I B подгруппы), что в 5,25 раза меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ выявленных дисбиотических изменений показал, что у подростков I группы нарушения микробиоценоза не различались между подгруппами, преимущественно носили воспалительный характер, были связаны с угнетением облигатной микрофлоры и активным размножением анаэробов. Изучение этиологической структуры микробиоценоза показало, что у здоровых подростков возбудители специфических инфекций и вирусы не регистрировались (таблица 1).

Структура микробиоценоза влагалища у девочек-подростков не различалась в обеих подгруппах I группы и характеризовалась снижением численности облигатных микроорганизмов во влагалищном биотопе по сравнению с группой контроля. Колонизация лакто- и бифидобактериями клинических образцов отмечалась в 2 раза реже, чем у здоровых подростков ($p < 0,05$) (таблица 1).

Угнетение облигатного компонента микробиоценоза сопровождалось интенсивной колонизацией влагалищного биотопа условно-патогенными микроорганизмами. Отличительной особенностью микробиоценоза влагалища пациенток с олигоменореей явилось превалирование в его составе облигатных анаэробов. Удельный вес этих микроорганизмов в общем биоценозе составил 43,7%, что практически в 9 раз превышало показатели контрольной группы ($p < 0,05$). На этом фоне частота встречаемости энтерококков и представителей семейства Enterobacteriaceae превышала показатели контрольной группы в 4 раза ($p < 0,05$). В отличие от здоровых подростков в исследуемых образцах этой группы отмечены случаи выделения стрептококков и дрожжеподобных грибов (таблица 1). Сравнительная оценка интенсивности колонизации генитального тракта у пациенток I группы, выявила изменение количественного соотношения облигатной и факультативной микрофлоры по сравнению с данными, полученными при обследовании пациенток контрольной группы (таблица 2).

После проведенного лечения произошло изменение количественной характеристики микрофлоры влагалища в виде уменьшения условно-патогенных микроорганизмов и элиминацию грибков, увеличения лакто- и бифидобактерий (таблица 2). Данные клинико-лабораторного исследования показали, что эффективность терапии Мирамистином составила 95%, что

Таблица 1.

Этиологическая структура микробиоценоза влагалища пациенток

Микроорганизмы	I группа (n=126)		контроль (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Lactobacillus spp.	68*	54*	19	95
Bifidobacterium spp.	34*	27*	16	80
Corynebacterium spp.	41*	32,5*	1	5
Staphylococcus spp.	35*	27,8*	2	10
Enterococcus spp.	63*	50*	2	10
Streptococcus spp.	55*	43,7*	2	10
Семейство Enterobacteriaceae	76*	60,3*	3	15
Candida spp.	14*	11*	1	5
C. trachomatis		0	0	0
Облигатные анаэробы	55*	43,7*	1	5

* – достоверность различий по сравнению с группой контроля

Таблица 2..

Количественная характеристика микрофлоры влагалища пациенток

Микроорганизмы (lg КОЕ/мл)	I A подгруппа (n=64)		I B подгруппа (n=62)		контроль (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Условно-патогенные микроорганизмы	8,7±0,31*	4,4±0,21*	8,2±0,21*	4,1±0,11*▲	2,1±0,17
Lactobacillus spp.	4,71±0,11*	5,7±0,23▲	3,95±0,31*	4,7±0,13*▲	6,7±0,31
Bifidobacterium spp.	3,1±0,13*	4,8±0,31▲	2,8±0,10*	4,3±0,23*▲	5,1±0,25
Candida spp.	8,71±0,12*	0▲	6,11±0,2*	0▲	0

* – достоверность различий по сравнению с группой контроля

▲ – достоверность различий по сравнению с показателями после лечения

проявлялось нормализацией степени чистоты влагалищного содержимого, субъективным и объективным улучшением, которое характеризовалось исчезновением или уменьшением выделений из половых путей.

Динамика исследованных нами уровней про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов в вагинальном смыве до и после курса терапии представлена в таблице № 3, где наглядно доказана эффективность применения препарата Мирамистин в комплексном лечении пациенток с неспецифическим вульвовагинитом на фоне овариальной недостаточности (IA подгруппа), по сравнению с пациентками, страдавшими аналогичной нозологией, но получавшими местную АБ-терапию (I B подгруппа).

Так, исследованный нами в вагинальных смывах фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), представляет собой провоспалительный цитокин, синтезируемый макрофагами, который регулирует клеточную пролиферацию, диффе-

ренцировку, апоптоз и участвует в регуляции метаболизма глюкозы, липидов и формировании инсулинорезистентности.

IL-8 известен как хемотаксический фактор Т-клеток и фактор, активирующий нейтрофилы. Свойства ИЛ-8 вызывать миграцию клеток и способствовать их адгезии определяют его как активного участника острой воспалительной реакции в местах проникновения патогенов. До лечения у больных обеих подгрупп I группы отмечалось повышение уровня IFN-α, являющегося стимулятором иммунной цитотоксичности, что свидетельствует об определенной активации элементов местной защиты, направленных на подавление инфекции. Кроме того, отмечено достоверное повышение содержания TNF-α и IL-8 по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

По окончании лечения у больных I B подгруппы сохранялось повышение уровня всех исследуемых цитокинов, вместе с тем, у больных I A

Таблица 3.
Динамика уровня про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов в вагинальном смыве до и после курса терапии

Цитокины (пг/мл)	I A подгруппа (n=64)		I B подгруппа (n=62)		контроль (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
TNF- ▲	88,5±8,5*	70,4±10,6	78,4±3,5*	30,9±12,9▲	23±4,4
IL-8	1012±113,7*	800±129,7	992±83,4*	203±40,2▲	117±17,6
IFN- ▲	80,8±10,4*	58,2±13,4	78,4±8,8*	40,5±10,6▲	33,1±5,2

*-достоверность различий по сравнению с группой контроля

▲ – достоверность различий по сравнению с показателями после лечения

Таблица 4.
Динамика уровня иммуноглобулинопродукции в вагинальном смыве до и после курса терапии

Иммуноглобулины (г/л)	I A подгруппа (n=64)		I B подгруппа (n=62)		контроль (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
IgG	5,2 ± 0,68*	3,12 ± 0,1▲	4,9 ± 0,68*	3,9 ± 0,2	3,21 ± 0,5
IgA	1,68 ± 0,19*	0,66 ± 0,06▲	1,49±0,11*	1,5 ± 0,02	0,66 ± 0,11
IgM	0,27 ± 0,14	0,26 ± 0,02	0,24 ± 0,08	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,02

*-достоверность различий по сравнению с группой контроля

▲ – достоверность различий по сравнению с показателями после лечения

подгруппы, получавших мирамистин, наступали изменения изученных показателей, свидетельствующие о восстановлении естественной резистентности организма на локальном уровне (таблица 3). Аналогичные данные получены и по содержанию иммуноглобулинов классов А и G в вагинальном смыве (таблица 4).

Противовоспалительная терапия направлена в первую очередь на блокаду каскада медиаторных реакций, усиливающих воспалительную реакцию. Это ведет к купированию таких основных симптомов воспаления при хроническом неспецифическом вульвовагините, как боль, отек, расширение сосудов слизистой оболочки.

При анализе полученных данных через 14 дней после лечения было отмечено, что применение комплексного лечения - гормональная терапия (дидрогестерон) в сочетании с мирамистином, способствует более выраженному уменьшению выраженности признаков воспалительной реакции, верифицируемого нормализацией показателей цитокинового статуса и иммуноглобулин продукции, чем при применении местной антибактериальной терапии вагинальными палочками.

Мирамистин обладает выраженной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью за счет подавления деятельности провоспалительных цитокинов. Это подтверждено клиническими данными, результатами бактериоскопического, бактериологического, иммунологического исследований. Доказанный иммуноопосредованный механизм действия мирамистина позволяет на практике осуществить не только симптоматическое лечение, но и способствует оптимизации общей резистентности организма посредством цитокиновой регуляции воспалительного процесса на локальном уровне. При этом препарат мирамистин наиболее выгодно сочетает в себе санирующие и иммуномодулирующие свойства. Отсутствие нежелательных явлений, аллергических реакций и статистически достоверных изменений в анализах крови и мочи у пациентов исследуемых подгрупп за время наблюдения свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

Результаты проведенных исследований, показали, что анализ вагинального смыва может дать информацию о нарушениях микробиоце-

ноза влагалища, выявить наиболее значимые цитокины для ранней диагностики воспалительных заболеваний и оценке эффективности проводимой терапии.

Таким образом, для получения объективной картины патологического процесса при хронических воспалительных заболеваниях нижнего отдела генитального тракта помимо определения инфекционного агента необходимо исследовать уровень иммуноглобулинопродукции (IgG, IgA, IgM) и содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8, IFN- α) вагинального смыва.

С учетом клинико-иммунологических критериев положительный эффект при использовании мирамистина в комплексе с гормональным лечением отмечался у 95% больных хроническим вульвовагинитом на фоне олигоменореи и ановуляции, что указывает на высокую противовоспалительную и иммуномодулирующую активность данного препарата. Таким образом, включение мирамистина в терапию данной категории больных позволяет значительно улучшить результаты лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. М.: МИА, 2009.
2. Миронова А.В., Кутушева Г.Ф. Возможности использования препарата Мирамистин® в лечении неспецифических вульвовагинитов у девочек. Эффективная фармакотерапия. 23/2014, стр. 10-15
3. Зайцева Л.Г., Сергеева Н.С., Тищенко А.Л., Шапошникова Г.М., Киреева И.В., Самойленко И.И., Семенова Е.Н., Нагурская Е.В. Уровень цитокинов в разные фазы менструального цикла в вагинальных секретах здоровых и ВПГ-инфицированных женщин. Клиническая дерматология и венерология. - № 5. – 2012. – стр. 26-30.
4. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Кудрявцева М.В. И др. Микроэкология и показатели гуморального иммунитета влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий // Микробиол. - 2005. - №3. - С. 65-69.

Ранее размещено в журнале
Эффективная фармакотерапия. Акушерство
и гинекология. № 3.

Полный список литературы
вы можете запросить в редакции