

*Зиядуллаев У.Х.*

## Применение полиоксидония при рецидивирующем кандидозном вульвовагините у девочек-подростков

Кафедра акушерства и гинекологии, детской гинекологии, Ташкентский Педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

*Ziyadullaev U.Kh.*

### Application of polioxidonium in vulvovaginal candidiasis in adolescent girls

#### Резюме

По данным некоторых авторов более 5% женщин планеты страдают рецидивирующим РКВВ. Нами изучены особенности иммунного статуса девочек-подростков с рецидивирующим РКВВ и оценена эффективность иммуномодулятора полиоксидоний в комплексе антимикотической терапии. Патогенетически обосновано включение иммуномодулятора полиоксидоний в комплексную терапию рецидивирующего РКВВ, что дает основание рекомендовать его использование в клинической практике.

**Ключевые слова:** кандидный вульвовагинит, иммунный статус, подростки, полиоксидоний

#### Summary

According to some authors more than 5% of women in the world suffer from recurrent VVC. We studied the features of the immune status of adolescent girls c recurrent VVC and evaluated in a complex immune polioksidony antimycotic therapy. Pathogenetically proved inclusion polioksidony immunomodulator in the complex therapy of recurrent VVC, which gives reason to recommend its use in clinical practice.

**Key words:** candidal vulvovaginitis, immune status, adolescents, polioxidonium

#### Введение

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) – это воспаление вульвы и влагалища, которое вызвано грибами рода *Candida* и склонно к хронизации и рецидивированию. Проблеме рецидивирующего КВВ (РКВВ) всегда уделялось значительное внимание в отечественной и зарубежной литературе, но она по-прежнему считается до конца не изученной. По оценкам некоторых авторов 10-20% женщин имеют бессимптомную вагинальную колонизацию *Candida Spp* [1,2]. Исследования других авторов показывают, что *Candida Spp* могут быть определены в нижних половых путях у 10 до 20% здоровых женщин репродуктивного возраста, от 6 до 7% женщин в период менопаузы, и от 3 до 6% девочек пубертатного возраста [3,4]. По мнению некоторых авторов, причина рецидивирования кроется в несостоятельности иммунной системы организма [5-7]. По данным иммунологических исследований в пубертатном возрасте отмечается наличие иммунодефицита (это пятый критический период иммуногенеза [8-10]), что связано со стимуляцией секреции половых гормонов, которое приводит к подавлению клеточного и гуморального звена иммунитета. Следовательно, изучение иммунного гомеостаза в период приспособительных реакций у девочек-подростков с РКВВ представляет интерес как в аспекте изучения межсистемных связей в ор-

ганизме, так и в чисто прикладных целях, с одной стороны, с необходимостью мониторинга иммунного статуса подростка, а с другой выбора патогенетически обоснованных лекарственных средств.

**Целью** настоящего исследования явилось изучить особенности иммунного статуса девочек-подростков с РКВВ и оценить клинко-иммунологическую эффективность иммуномодулирующего препарата полиоксидоний в комплексе антимикотической терапии.

#### Материалы и методы

Нами обследовано 74 девочек подросткового возраста, страдающих РКВВ в возрасте от 12 до 15 лет. Верификация диагноза РКВВ проводилась согласно международной классификации ВОЗ (МКБ-Х, рубрики В37.3 и N77.1). Диагноз РКВВ устанавливали на основании клинических и лабораторных признаков. На этапе клинического обследования проводили анализ анамнеза жизни и настоящего заболевания, общий и гинекологический осмотр пациенток. В качестве клинических признаков рецидивирующего РКВВ рассматривали: наличие четырех и более эпизодов заболевания в год (выделения из половых путей различного характера и интенсивности, зуд, жжение наружных половых органов, болезненность мочеиспускания), а в качестве объективных признаков –

**Таблица 1. Показатели иммунного статуса в динамике лечения больных рецидивирующим РКВВ в пубертатном возрасте**

Показатель	Практически здоровые (n=30)	Исходные значения у больных РКВВ (n=44)	Значение после комплексного лечения у больных с РКВВ (n=44)	t-критерий	p<
Лимфоциты, %	29±0,73	25±0,6	28,2±0,46	4,22	0,02
CD3 <sup>+</sup> (общий пул Т-лимфоцитов), %	51,0±0,57	46,0±0,59	50,8±0,91	4,42	0,02
CD4 <sup>+</sup> (Т-хелперы), %	24,0±0,30	22,1±0,33	23,9±0,21	4,60	0,02
CD8 <sup>+</sup> (Т-цитотоксические лимфоциты), %	22,0±0,32	19,2±0,36	21,2±0,24	4,62	0,01
CD16 <sup>+</sup> (естественные киллеры), %	19,5±0,34	23,0±0,39	24,1±0,58	1,57	нет различий
CD23 <sup>+</sup> (фактор аллергии/аппетита), %	19,0±0,36	24,1±0,54	21,4±0,47	3,77	0,05
CD95 <sup>+</sup> (фактор апоптоза), %	18,9±0,34	25,0±0,43	24,8±0,25	0,40	нет различий
IgG, мг%	950±24,43	1070,1±25,0	1089,4±23,43	0,56	нет различий
IgA, мг%	118,4±2,28	104,2±2,0	134,2±3,41	7,58	0,01
IgM, мг%	80,5±3,38	148,2±1,85	151,3±8,77	1,17	нет различий
ЦИК крупные (связанные с IgM), у.е.	20,1±2,38	24,0±1,36	21,1±3,61	0,75	нет различий
ЦИК мелкие (связанные с IgG), у.е.	40,8±4,44	32,2±3,38	36,1±1,21	1,08	нет различий
CD19 <sup>+</sup> (В-лимфоциты), %	18,0±0,3	23,7±0,30	22,9±3,52	0,22	нет различий
ФАН, %	61,1±1,38	53,4±0,34	59,2±1,15	4,83	0,02

выделения из половых путей различного характера, отечность и гиперемия слизистых оболочек вульвы, уретры, кожи перинальной области. Диагноз РКВВ считали подтвержденным при наличии вегетирующих форм *Candida spp.* (почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия) в окрашенных по Граму мазках со слизистых оболочек вульвы, уретры. Иммунный статус оценивали с помощью набора моноклональных антител, определяя общий пул Т- и В-лимфоцитов. Определяли содержание циркулирующих в крови Т-лимфоцитов и их субпопуляций: Т-хелперов CD4<sup>+</sup>, Т-супрессоров CD8<sup>+</sup> и NK-клеток CD16<sup>+</sup>, а также количество CD19<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> лимфоцитов. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови определяли по их способности поглощать частицы меламинового латекса размером 1,2-1,5 микрон (производство ВНИИ биологического приборостроения, г.Москва). Определение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов основных трех классов (А, М и G) проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Контрольную группу составили 30 практически здоровых девушек 12-15 лет без явлений РКВВ. Для эрадикации *Candida spp.* у подростков с РКВВ одновременно с системным антимикотиком – флюконазолом («Микофлю-150») был применен иммуномодулирующий препарат полиоксидоний. Полиоксидоний - сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазинный бромид —

высокомолекулярное соединение, обладающее выраженной иммуномодулирующей активностью. Препарат выпускается в форме лиофилизированного порошка (бмг) для приготовления раствора для инъекций производства НПО «ПетроваксФарм». Родители всех обследованных лиц подросткового возраста проинформированы о сущности данного лечения и дали свое согласие на его проведение.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), стандартной ошибки (m), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p).

## Результаты и обсуждение

При изучении Т-клеточного иммунного звена в контингенте обследованных пациенток (табл.1) установлено достоверное снижение среднего уровня относительного содержания Т-лимфоцитов у больных РКВВ в пубертатном возрасте (46,0±0,59% по сравнению с 51,0±0,57% в контроле, p<0.01). Т-хелперная субпопуляция CD4<sup>+</sup> характеризовалась более сниженным уровнем – 22,1±0,3% по сравнению с 24,0±0,3% в контроле (p<0.02). Содержание Т-супрессоров CD8<sup>+</sup> у больных с РКВВ также было достоверно снижено до 19,2±0,36% (при 22,0±0,32% в

контрольной группе ( $p < 0.01$ ). Результаты, полученные в отношении НК-клеток при РКВВ в пубертатном возрасте, свидетельствуют о некотором повышении данного показателя ( $23 \pm 0,39\%$  по сравнению с  $19,5 \pm 0,34\%$  в контроле). Значения ФАН, обнаруженные у пациенток в РКВВ, указывают на заметное угнетение указанного звена ( $53,4 \pm 0,34$ ) по сравнению со здоровыми обследованными ( $61,1 \pm 1,38$ ,  $p < 0,02$ ).

Таким образом, проведенные исследования количественных параметров иммунокомпетентных клеток у подростков, страдающих РКВВ, свидетельствуют в основном о дисбалансе субпопуляций иммунорегуляторных Т-лимфоцитов на фоне дефицита общего пула Т-лимфоцитов.

Результаты исследований содержания иммуноглобулинов сыворотки крови у больных РКВВ также приведены в таблице. Согласно представленных данных, видно, что для контингента подростков с РКВВ в содержании сывороточных иммуноглобулинов классов G, M характерны существенные изменения, проявляющиеся их выраженным увеличением; однако уровень иммуноглобулина А у больных РКВВ оказался достоверно снижен. Следует отметить, что в контингенте обследованных пациенток имело место достоверное увеличение количества В-лимфоцитов. Результаты исследований показали, что у больных подростком страдающих рецидивирующим РКВВ имеет место достоверное повышение количества как CD19+ - В-лимфоцитов, так и CD23+-клеток, являющихся фактором алергизации.

После проведенного комплексного лечения больных рецидивирующим РКВВ с дополнительным включением полиоксидония установлены выраженные изменения со стороны иммунной системы. У пролеченных девушек было установлено восстановление параметров циркулирующих в периферической крови CD3+-клеток лимфоцитов до уровня нормы. В отношении субпопуляции иммунорегуляторных Т-лимфоцитов было выявлено достоверное повышение относительного содержания субпопуляций CD4+, CD8+, а также тенденция к повы-

шению CD16+. Кроме того, обнаружено достоверное повышение концентрации иммуноглобулинов класса А и тенденцией к повышению уровня иммуноглобулинов классов М и G. Также, после комплексной терапии РКВВ отмечено улучшение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов ( $p < 0,02$ ).

Комплексное антимикотическое лечение с иммуномодулирующим препаратом (полиоксидоний), проявилось 100% эрадикацией возбудителя, нормализацией клинических показателей и параметров иммунологической реактивности.

При проведении комплексной терапии РКВВ с применением системного антимикотика флюконазола («Микофлю-150») и полиоксидония не было выявлено каких-либо побочных эффектов и осложнений.

Эффективность комплексного лечения с препаратом полиоксидоний, безопасностью и доступностью, отсутствие осложнений при его применении позволяют рекомендовать широкое использование этого метода в комплексе лечебных мероприятий РКВВ у девочек-подростков.

## Заключение

Нарушения иммунной системы при рецидивирующим РКВВ у девочек пубертатного возраста проявляются количественным дефицитом общего пула Т-лимфоцитов и дисиммуноглобулинемией с дефицитом продукции иммуноглобулинов класса А.

В связи с этим, включение эффективного и безопасного иммуномодулирующего препарата - полиоксидония в комплексную терапию рецидивирующего РКВВ является патогенетически обоснованным и приводит к быстрым позитивным сдвигам клинико-иммунологических параметров, что дает основание рекомендовать его использование в клинической практике. ■

*Зиядуллаев У.Х., Ташкентский Педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент*

## Литература:

1. Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Рациональная фармакотерапия. Гинекология 2006; экстра-выпуск: 7-10.
2. Прилепская В. Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция). Гинекология 2001; 6 (3): 201 - 205.
3. Коколина В.Ф., Зубакова О.В. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций в гинекологии детского и подросткового возраста: Методическое пособие. М. 1998.
4. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. М. ТриадаХ. 2004.
5. Боровиков И.О. Прегравидарная подготовка женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием тонической иммуномодулирующей терапии. Российский вестник акушера и гинеколога 2007; 7 (6): 59-64.
6. Кисина В.И., Степанова Ж.В., Мирзабекова М.А., Курчавов В.А. Зависимость клинической картины кандидозного вульвовагинита от видового состава грибов Candida и эффективность флюконазола при первичной и рецидивирующей кандидоз-инфекции. Гинекология 2000; 6 (2): 193 - 195.
7. Уварова Е.В. Кандидный вульвовагинит в практике детского гинеколога. Русский медицинский журнал 2000; 10 (18): 798-802.
8. Кулаков В.И., Алешкин В.А., Богданова Е.А., Афанасьев С.С., Уварова Е.В., Рубальский О.В., Плиева З.А., Афанасьев М.С. Инфекции, передаваемые половым путем у девочек. М. 2000.
9. Fidel P.J. Vaginal-associated immunity in women/ With recurrent vulvovaginal candidiasis evidence for vaginal Th-1-type responses following intravaginal challenge with Candida antigen. J. Infect. Dis. 2001; 176 (3): 728-739.
10. Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., Izumi K., Ito T. Penetration of Oral Fluconazole into Gynecological Tissues. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999; 1(43):148 - 151.