

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ У ДЕВОЧЕК ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Д.Н. Гизатуллина

*Кафедра акушерства и гинекологии № 2 (зав. – проф. И.Ф. Фаткуллин) Казанского государственного медицинского университета*

В структуре гинекологических заболеваний девочек до 8 лет вульвиты и вульвовагиниты (ВВ) занимают первое место. Частота вульвовагинитов у девочек колеблется от 12 до 93%, причем более 60% ВВ имеют рецидивирующий характер [5]. Широкая распространенность данной патологии в нейтральном периоде жизни девочки объясняется топографическими и морфофункциональными особенностями растущего организма – гипостроенией, обуславливающей восприимчивость слизистой оболочки влагалища к инфекции. Эпителиальные клетки влагалища девочки до периода полового созревания неспособны к выработке гликогена, который поддерживает жизнедеятельность молочнокислых бактерий (бифидо- и лактобактерий), защищающих, в свою очередь, слизистую оболочку влагалища от воздействия условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и их токсинов. Кожные покровы детей раннего возраста имеют тонкую дерму и разрыхленный роговой слой эпидермиса, легко подвергающегося вредным воздействиям. Защитные функции кожи, особенно ее бактерицидные свойства, снижены; рН кожи обеспечивается секретом сальных и потовых желез, у взрослых этот показатель в норме составляет 4,5–6,0, а у детей – 6,7 [5]. Автономные иммунные механизмы защиты (секреторные иммуноглобулины, лизоцим, система комплемента, фагоцитоз) у девочек находятся в стадии функционального становления, и их защитная роль минимальна [5]: близкое расположение прямой кишки, отсутствие оволения, недостаточное развитие малых половых губ и жировой ткани больших половых губ.

В настоящее время отмечается рост среди девочек частоты ВВ как специфической, так и неспецифической этиологии. Обращает на себя внимание непрерывное течение воспалительного процесса с непродолжительными периодами ремиссии. Следует отметить резистентность к традиционной, общепринятой терапии либо непродолжительное и минимальное улучшение

на фоне применения местных антисептических, антимикробных или антифунгальных препаратов.

Другим фактором, приводящим к утяжелению течения ВВ, является микотическая инфекция, которая по клинической картине и при микроскопическом исследовании не выявляется в 80% случаев ВВ у девочек периода полового покоя; она протекает как моно- или ассоциированная с бактериальным компонентом инфекция. Анализ данных литературы о распространенности кандидозного ВВ показал их противоречивость [1, 2, 3].

Целью нашей работы являлось совершенствование методов диагностики хронического вульвовагинита (ХВВ) для оптимального выбора терапии у больных с часто рецидивирующим течением заболевания бактериальной, кандидозной или ассоциированной этиологии.

Были обследованы 68 девочек в возрасте от одного года до 8 лет, из них больных в возрасте от одного года до 3 лет было 41,2%, от 4 до 8 лет – 58,8%. В группу обследованных были включены девочки, находившиеся на стационарном лечении по поводу заболевания почек в одной из детских больниц города и 6 больных, состоявших на учете по поводу часто рецидивирующего ВВ. На учете у детского гинеколога по поводу хронического заболевания состояли 17 (25%) девочек. Частота обострения процесса у обследованных была от 3 до 6 раз в год. Длительное течение ВВ, не поддающееся терапии, отмечалось у 90% пациентов. У 47% девочек на момент осмотра имели место выраженные явления ВВ – гиперемия, бели, зуд, жжение, тогда как у 53% девочек данной симптоматики не обнаружено.

Комплексное обследование включало углубленный сбор анамнеза для выявления сопутствующего фона заболевания, тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование: взятие материала для микроскопии отделяемого мочеполювого тракта из влагалища, уретры с последующей окраской его по Гра-

му; взятие отделяемого влагалища для микробиологического исследования на наличие трихомонад, гонококков, колоний грибов, сопутствующей микрофлоры, а также для определения чувствительности бактерий к антибиотикам и грибов к антимикотикам; серологическое исследование с определением в сыворотке крови циркулирующего антигена *Candida albicans* с помощью амперометрического иммуноферментного сенсора (ИФС), при культуральном определении *Candida albicans* во влагалищном отделяемом.

В комплекс иммунологического обследования входили определение показателей клеточного звена иммунитета ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD19^+$ ), гуморального звена (IgA, IgG, IgM, ЦИК) и фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарный индекс – ФИ, фагоцитарное число – ФЧ и фагоцитарный резерв – ФР, спонтанный и стимулированный НСТ-тест).

Анализ результатов микроскопии показал у 56% девочек наличие ВВ; у 44% девочек влагалищный мазок соответствовал I типу (нормоценоз).

У 38,3% детей с ХВВ, имевших рецидивирующее течение заболевания и резистентность к общепринятым схемам лечения, отмечалась ассоциированная грибково-бактериальная микрофлора, тогда как грибковая колонизация влагалищного отделяемого в диагностически значимых титрах ( $>10^4$  КОЕ/мл) была выявлена в 32,5% случаев, бактериальная инфекция – в 27,9% (см. рис.).

В структуре грибковой колонизации на первом месте находились дрожжевые грибы рода *Candida* (69,1%), на втором (14,8%) – плесневые грибы (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*), на третьем (11,1%) – мицелиальные дерматофиты (*Trichofiton*) в ассоциации с плесневыми и дрожжевыми грибами и без нее, на четвертом (7,4%) – ассоциация плесневых и дрожжевых грибов.

Основной бактериальный состав влагалищного отделяемого у девочек с ХВВ был следующим: патогенный *Staf. epidermidis* – 85,4%, грамотрицательные палочки – 24,4%, *Staf. aureus* – 14,6%.

При определении чувствительности к антибактериальным препаратам в 82% случаев возбудители были устойчивы к антибиотикам, традиционно применяемым в лечении ВВ у девочек (эритромициновая, тетрациклиновая мази), и к антибактериальным препаратам, используемым в педиатрической практике (оксациллин, амоксициллин, гентамицин и т.д.).



Видовой состав микрофлоры у девочек при ВВ.

Определение в сыворотке крови циркулирующего антигена *Candida albicans* у девочек указывало на инвазивную стадию микотического процесса, а также на его активацию.

Анализ данных анамнеза показал, что сопутствующим фоном ВВ в 80,9% случаев оказалось заболевание почек. 17,6% девочек состояли на учете по поводу atopического дерматита. К категории часто болеющих были отнесены 80,9% детей.

Несмотря на различные этиологические факторы заболевания, жалобы больных имели сходные черты. Типичные жалобы на зуд, жжение, бели различного вида и интенсивности были в 70,6% случаев, периодическая гиперемия в области наружных половых органов – в 20,6%. В 10,3% случаев жалоб отмечалось латентное течение заболевания – ВВ выявлялся впервые. При осмотре наблюдалась диффузная гиперемия различной выраженности. Характер выделений визуально не всегда отчетливо определялся, что объясняется физиологией возрастного периода. Явные клинические проявления микотического ВВ у девочек периода полового покоя в 70,6% случаев не соответствовали общепризнанным критериям диагностики. Из них у 22,4% пациенток гиперемия и отек (невыраженный) вульвы сочетались с жалобами на зуд, жжение и боль при мочеиспускании, у 48,5% – отмечалась небольшая гиперемия области вульварного кольца и стенок влагалища. По характеру выделений из влагалища группы больных распределились следующим образом: творожистое отделяемое было зафиксировано только в 6,25% случаев, сливкообразное – в 22,1%. У остальных определялись скудные слизистые выделения белого цвета. Только у 18,75% девочек при осмотре можно было диагностировать ВВ кандидозной этиологии.

Анализ результатов комплексного иммунологического обследования (см. табл.) показал, что у девочек с ХВВ кандидозной этиологии отмечаются достоверное

**Результаты иммунологического обследования больных с вульвовагинитами**

| Показатели                  | ВВ кандидозной<br>этиологии<br>(n=22) | ВВ бактериальной<br>этиологии<br>(n=35) |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| CD3+, %                     | 52,7±4,8***                           | 65,4±3,0                                |
| CD3+, 10 <sup>9</sup> /л    | 0,91±0,17**                           | 1,32±0,22                               |
| CD4+, %                     | 28,4±2,2***                           | 36,9±1,6                                |
| CD4+, 10 <sup>9</sup> /л    | 0,63±0,08***                          | 0,89±0,13                               |
| CD8+, %                     | 19,9±1,9                              | 19,2±1,8                                |
| CD8+, 10 <sup>9</sup> /л    | 0,76±0,05                             | 0,79±0,06                               |
| CD4+/CD8+                   | 1,4±0,1***                            | 1,9±0,2                                 |
| CD16+, %                    | 11,9±0,8                              | 11,8±0,9                                |
| CD19+, %                    | 13,9±2,1                              | 8,3±1,1***                              |
| Ig A, г/л                   | 0,9±0,14                              | 0,59±0,10***                            |
| Ig G, г/л                   | 10,5±0,8                              | 6,8±0,9***                              |
| Ig M, г/л                   | 1,8±0,2                               | 1,7±0,2                                 |
| ЦИК, ед.опт.пл.             | 0,037±0,002                           | 0,029±0,004                             |
| ФИ, %                       | 30,1±3,9*                             | 39,2±6,1                                |
| ФЧ, %                       | 2,9±0,6*                              | 4,1±0,9                                 |
| НСТ спонтан-<br>ный, %      | 20,0±2,2***                           | 13,9±1,9                                |
| НСТ стимулиро-<br>ванный, % | 3,9±3,5*                              | 36,2±2,3                                |

уменьшение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов преимущественно за счет Т-хелперной субпопуляции, нарушение соотношения CD4+/CD8+, снижение ФЧ, ФИ и ФР, а также повышение значений спонтанного НСТ-теста и снижение стимулированного НСТ-теста. Выраженные изменения указанных выше показателей иммунного статуса обуславливают упорно рецидивирующее течение хронического вульвовагинита и резистентность к общепринятой терапии. На основании выявленных нарушений со стороны показателей иммунного статуса можно предположить, что у девочек периода полового покоя с ХВВ кандидозной этиологии имеет место вторичная иммунная недостаточность.

Терапия больных с ХВВ проводилась комплексно и включала в себя антисептические препараты, антибактериальную местную и при необходимости пероральную терапию, антимикотики (местные и системные). Показанием к назначению системных антимикотиков было обнаружение в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена [2]. Для этого использовался дифлюкан (флюконазол) в дозе 3–5 мг/кг. Проводился индивидуальный подбор схемы назначенного препарата с учетом уровня сывороточного циркулирующего кандидозного антигена и тяжести течения заболевания. При высоком уровне кандидозной антигенемии ( $1^{-4}$ – $10^{-5}$  мг/мл) дифлюкан назначали внутрь в дозе

4–5 мг/кг массы тела один раз в 3 дня (всего три раза), затем 6 месяцев в той же дозировке один раз в месяц, при умеренном ( $10^{-6}$ – $10^{-7}$  мг/мл) – 4 мг/кг массы тела один раз в 3 дня (всего 3 раза), затем 3 месяца в той же дозировке один раз в месяц, при низком – 3 мг/кг массы тела один раз в 3 дня (всего 3 раза).

У пациентов с нарушением со стороны показателей иммунного статуса проводили иммунотерапию полиоксидонием в дозе 0,1 мг/кг (№ 5–10).

На фоне терапии отмечалось выраженное клиническое улучшение в 83,8% случаев, что проявлялось достижением полной ремиссии заболевания на фоне санации возбудителя и нормализации иммунологических показателей. Результаты микологического обследования показали отрицательный результат в 76,5% случаев. В обследованной группе уровень циркулирующего кандидозного антигена в сыворотке крови снизился до следовых количеств в 73,5% случаев, достиг низкого уровня – в 26,5%.

Таким образом, только тщательный анализ клинического состояния ребенка, адекватное лабораторное обследование и своевременное комплексное проведенное лечение позволяют добиться клинко-этиологического излечения воспалительного процесса в урогенитальном тракте ребенка, что крайне актуально для сохранения репродуктивной функции у девочки в будущем.

## ВЫВОДЫ

1. Микроскопия мазка не всегда отражает истинную картину процесса при ХВВ у девочек.

2. Клинически кандидозный ВВ у девочек дошкольного и дошкольного возраста протекает несколько атипично с отсутствием творожистых, липких выделений. Характерны только зуд и жжение, усиливающиеся при мочеиспускании, а также гиперемия вульвы.

3. Во всех случаях ВВ у девочек необходимо культуральное исследование микотической микрофлоры наряду с бактериальным посевом, так как в большинстве случаев микроскопически грибы не определяются, являясь при этом поддерживающей либо основной причиной воспаления.

4. При выявлении *Candida albicans* при культуральном исследовании следует определять циркулирующий кандидозный антиген, свидетельствующий об инвазив-

ном процессе и использовать системные антимикотики (флюконазол) с индивидуальным подбором схемы.

5. У девочек периода полового покоя с ХВВ кандидозной этиологии имеет место вторичная иммунная недостаточность, что является показанием к включению в состав комплексного лечения иммунокорректирующей терапии, стимулирующей Т-клеточное звено и фагоцитарную активность нейтрофилов (полиоксидоний).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуркин Ю.А., Михайлова Л.Е. Вульвовагиниты у девочек. Этиология, клиника, лечение. – СПб, 1998.

2. Кокolina В.Ф. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций у детей и подростков. Методические рекомендации. – М., 2006.

3. Творогова Т.М.// Русск. мед. журн. Мать и дитя. Акуш. и гинекол. педиатрия. – 2004. – Т. 12. – № 1.

4. Уварова Е.В.// Русск. мед. журн. Мать и дитя. Акуш. и гинекол. педиатрия. – 2002. – Т. 10. – № 18.

5. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш., Латыпова Н.Х.// Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 2. – С. 26–39.

Поступила 24.01.07.

#### CLINICO-IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF COURSE AND DIAGNOSIS OF CHRONIC VULVOVAGINITIS IN GIRLS OF PRE-SCHOOL AND EARLY-SCHOOL AGES

D.N. Gislamullina

#### Summary

Clinico-immunological peculiarities of course and diagnosis of chronic vulvovaginitis in girls of pre-school and early-school ages were considered. Diagnostic methods of this disease were upgraded for choosing the optimal treatment in case of frequently relapsing course of different etiology.

УДК 618.3 – 008.6 – 07 : 57.089.34

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ АУТОАНТИТЕЛ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА

Н.А. Черепанова, Р.С. Замалева, А.Б. Полетаев

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 (зав. – проф. Л.И.Мальцева) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

Гестоз (токсикоз беременности) относится к наиболее сложным и нерешенным проблемам современного акушерства [1, 7]. Частота его встречаемости высока (от 12 до 40%) и не имеет тенденции к снижению [3, 4]. Отрицательное влияние гестоза на состояние здоровья беременной, перинатальную заболеваемость и смертность в настоящее время общепризнанно. В связи с этим необходима интенсификация научных исследований, направленных на совершенствование оценки риска развития гестоза, разработку методов его профилактики и лечения [2, 5].

Целью работы являлось изучение прогностического значения исследования ряда регуляторных аутоантител в генезе возникновения гестоза.

Проведено обследование 66 женщин: 21 пациентка с тяжелым гестозом в анамнезе – основная группа, 20 беременных с впервые развившимся во время данной беременности гестозом – группа сравнения, 25 женщин с физиологическим течением беременности и родов – контрольная группа. Возраст пациенток колебался от 20 до

38 лет. Сбор общего и акушерского анамнеза проводили по общепринятым критериям. Оценивались объем проведенного лечения по поводу неблагоприятных исходов, характер течения и осложнения предыдущих беременностей, осуществлялось общеклиническое обследование, включавшее анализ коагулограмм. С помощью твердофазного иммуноферментного анализа (метод ЭЛИП-тест) у всех пациенток определяли содержание сывороточных аутоантител класса IgG, связывающихся с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), двуспиральной ДНК,  $\beta_2$ -гликопротеином I, аутоантителами к  $\beta_2$ -гликопротеину I, Fc фрагментами иммуноглобулинов ревматоидный фактор), коллагеном, белком S100, белком MP-65, маркерами патологии почек, тромбоцитопатий, васкулитов (TrM 05-12, ANCA, Kim – 05-40), специфическим белком филаментов аксонов (NF-200), белком промежуточных филаментов астроцитов (GFAP), ферментом, обеспечивающим синтез вазодилататора NO (NO-синтетаза).