



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16682 (13) U  
(51) МПК  
A61N 5/067 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПІХВИ І ШИЙКИ МАТКИ

1

2

(21) u200602412

(22) 06.03.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Доленко Ольга В'ячеславівна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-  
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб лікування інфекційно-запальних захворювань піхви і шийки матки, що включає застосування фотосенсибілізатора з наступним опромінюванням, який **відрізняється** тим, що як фотосенсибілізатор використовують 1% водяний

розчин метиленової сині в розведенні 1:25, послідовно впливають неполяризованим світлом червоного і синього спектра з довжинами хвиль 0,670-0,690 мкм і 0,450-0,520 мкм, що відповідає піку поглинання фотосенсибілізатора, у безперервному режимі, інтенсивністю світлового випромінювання 550 мВт/см<sup>2</sup>, експозицією 120 секунд, на 3 добу лікування одноразово впливають неполяризованим світлом червоного діапазону з тією ж інтенсивністю, в імпульсному режимі, з частотою модуляції 80 Гц, експозицією 3-5 хвилин.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до гінекології і може бути використана для лікування запальних захворювань піхви і шийки матки (неспецифічних бактеріальних вульвовагінітів, цервіцитів, кандидозного вульвовагініту) у жінок репродуктивного віку.

Інфекційно-запальні захворювання жіночих статевих органів продовжують залишатися актуальною проблемою в структурі акушерсько-гінекологічної захворюваності. Протягом останніх десятиліть на загальному тлі збільшення частоти хламідіозу, трихомоніазу, гонореї та інших сексуально-трансмисивних захворювань відзначено зростання інфекційних захворювань піхви і шийки матки, що проходять за участю мікроорганізмів, що входять до складу нормальної мікрофлори піхви. Слід зазначити неухильно зростаючу роль умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) у розвитку цих захворювань [Ан кирская А.С. Вагинальные инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами: критерии диагностики // Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций / Сб. матер. раб. совещаний дермат. и акуш.-гин., 1999-2000. - С.6-7].

Бактеріальні інфекції є найбільш розповсюдженими захворюваннями, що зустрічаються в гінекологічній практиці. Їхня частота в жінок репродуктивного віку варіюється від 30 до 80%. Серед інфекційних захворювань піхви і шийки матки найбільш поширені неспецифічні бактеріальні вагініти, екзо- і ендодерміти, бактеріальний вагіноз, кандидозний вульвовагініт, що проявляється синдро-

мом тривалих рясних білів, вираженою запальною реакцією тканин, явищами диспареунії, сверблячкою і печінням зовнішніх статевих органів. Виникненню цих захворювань сприяють такі фактори як погіршення екологічної обстановки, безконтрольне і не завжди виправдане використання антибактеріальних препаратів, у першу чергу, антибіотиків, зростання екстрагенітальних захворювань, а також стани, пов'язані з напруженням захисно-адаптаційних механізмів.

У клінічному аспекті проблема лікування інфекційно-запальних захворювань жіночих статевих органів є актуальною і досить складною. Продовжується пошук раціональної терапії захворювань піхви і шийки матки, яка поєднувала б високу ефективність, відсутність ушкоджуючої дії на біологічні структури макроорганізму і сапрофітну мікрофлору, неінвазивність, низьку собівартість, простоту застосування.

В даний час для лікування інфекційно-запальних захворювань піхви і шийки матки бактеріальної та грибової етіології застосовують комбіновані антибактеріальні або протигрибкові препарати у вигляді вагінальних супозиторіїв на жировій [Патент UA 10637U 4-8] чи сухій [Патент RU 234325] основі, спринцювання і зрошення піхви розчинами рослинних і синтетичних антисептиків, припускаючи, що до них повільніше, ніж до антибіотиків, виробляється стійкість бактеріальних штамів. Найчастіше в клінічній практиці застосовують антисептик - хлоргексидину глюконат у концентрації 0,05% чи 2%, 1% гель або 0,2% мазь на гідрофільній основі метилцелюлози.

(13) U

(11) 16682

(19) UA

Недоліками запропонованих методів терапії є:

- швидке формування антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів;
- необхідність підбору препаратів у залежності від мікрофлори, що висівається;
- можливість розвитку місцевих алергійних реакцій на компоненти препаратів;
- дискомфорт при застосуванні рідких форм унаслідок короткочасної експозиції і витікання після контакту зі слизовою піхви;
- розвиток дисбактеріозу піхви;
- можливість появи побічних ефектів у вигляді свербежу, набряку і гіперемії слизової оболонки піхви.

Крім того, слід зазначити, що такі методи лікування як спринцювання, зрошення піхви дезінфектантами є рутинними і низькоефективними, призводять до «вимивання» нормальної мікрофлори і мало сприяють одужанню.

Відомий спосіб лікування бактеріального вагінозу, неспецифічних бактеріальних вульвовагінітів у ході монотерапії 5% лініментом циклоферону у вигляді інтравагінальних інстиляцій, запропонований Е.Ф. Кира [Кира Е.Ф., Бактериальный вагиноз, ООО "Нева-люкс", 2001, С.251]. Автор указує на доцільність застосування імуноорієнтованих препаратів, що сприяють стимуляції місцевого імунітету, поряд з етіотропною антибактеріальною терапією. Однак, такий метод не виключає застосування препаратів, що містять антибіотики, вимагає тривалої терапії з наступним розвитком дисбіотичних процесів у піхві, економічних витрат.

Відомий спосіб місцевого лікування бактеріального вагінозу, який включає інтравагінальне введення антисептичних і протимікробних препаратів. Суть методу: після попередньої санації антисептичним розчином у піхву вводять 3,5% гель хітозан-аскорбату, що містить метронідазол у дозі 2мг/мл, в об'ємі 20мл один раз у 2 дні. З огляду на те, що в більшості випадків бактеріальний вагіноз (гарднерельоз) сполучається з іншими мікробними асоціантами у вигляді мікст-форм, немає можливості впливу на аеробний компонент мікрофлори, що не дозволяє домогтися повного вилікування. Крім того, біологічно активна добавка хітозан, що входить до складу 3,5% гелю хітозан-аскорбату, не сприяє ерадикації збудників і може застосовуватися лише як доповнення до етіотропної терапії. Метод відрізняється дорожнечою і вимагає проведення додаткової терапії і відновлення домінантного положення *Lactobacillus* spp. вагінального біотопу.

Відомий спосіб лікування кольпітів в акушерстві та гінекології шляхом введення лікарських засобів з наступним впливом через світловод, уведений у піхву, багаторазово відбитим променем інфрачервоного напівпровідникового лазера довжиною хвилі 81мкм, щільністю потужності 5-8Вт/см<sup>2</sup> упродовж 3-5 хвилин щодня, на курс 4-5 процедур.

Недоліками запропонованого способу є необхідність щоденного проведення процедур (4-5 днів), застосування дорогої стаціонарної лазерної установки, що виключає можливість реалізації методу в амбулаторних умовах; потреба в спеці-

альній системі дзеркал, необхідної для опромінення порожнини, зрошення піхви антисептиком (0,02% розчином хлорексидину) є малоефективним і не-доцільним.

Найбільш близьким по сутності є спосіб пригнічення патогенної мікрофлори при лікуванні запальних захворювань з використанням фотодинамічної терапії, що був прийнятий за найближчий аналог. Спосіб полягає у введенні фотосенсибілізатора нового покоління - радахлорину - у формі гелю контактно, у концентрації 0,1% і дозі 0,1г гелю/см<sup>2</sup> на поверхню патологічної зони у формі розчину концентрацією  $\mu\text{M}56$  з розрахунку 0,5мкг/кг ваги хворого усередину патологічного осередку. Потім через 30 хвилин опромінюють осередок діодним лазером зі щільністю енергії 100-200Дж/см<sup>2</sup>, експозицією до 30 хвилин. Автори відзначають високу ефективність радахлорину у відношенні таких патологічних мікроорганізмів як *Bacteroides fragilis* і *Str. pyogenes*. Відомо, що фотосенсибілізатори мають здатність поглинати світло видимої частини спектра, результатом чого є їхня фотоактивація і наступна релаксація збудженого стану з переносом енергії на молекулярний кисень і органічні субстрати. Останні приводять до окисних і вільнорадикальних процесів у біологічних тканинах, їхньому ушкодженню і наступному руйнуванню (некрозу). Таку властивість має і фотосенсибілізатор нового покоління радахлорин. На відміну від застосовуваних у клінічній практиці фотосенсибілізаторів групи фенотиозинів (метиленовий і толуїдиновий синій), акридинів (акриди новий жовтий і жовтогарячий), ціанінів (генціан фіолетовий), відзначено високий ступінь токсичності радахлорину, пов'язаний з високим квантовим виходом інтерконверсії, що прямо корелює з високим квантовим виходом синглетного кисню - одного з токсичних агентів, що утворюється під дією світла при фотодинамічній терапії (ФДТ). Цим пояснюється доцільність застосування радахлорину та інших фотосенсибілізаторів («Фотосенс», «Фотогем» - похідних гематопорфіринів) при захворюваннях, що супроводжуються високою проліферативною активністю клітин (в основному в онкологічній практиці) і для лікування неопластичних процесів у тканинах.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу фотодинамічної терапії інфекційно-запальних захворювань піхви і шийки матки, в якому за рахунок зміни фотосенсибілізатору та характеру опромінювання досягається ерадикації патогенних мікроорганізмів; виключення селекції фоторезистентних бактеріальних штамів і пригнічення сапрофітної мікрофлори; відсутність місцевих алергічних реакцій і побічних ефектів; стимуляція неспецифічних факторів місцевого імунітету; скорочення термінів лікування і досягнення стійкої ремісії.

Поставлена задача вирішується в способі фотодинамічної терапії інфекційно-запальних захворювань піхви і шийки матки, що включає застосування фотосенсибілізатора та наступного опромінювання, згідно з корисною моделлю, як сенсибілізатор використовують 1% водяний розчин метиленової сині в розведенні 1:25, послідов-

но впливають неполяризованим світлом червоного і синього спектра з довжинами хвиль 0,670-0,690мкм і 0,450-0,520мкм, що відповідає піку поглинання фотосенсибілізатора, у безперервному режимі, інтенсивністю світлового випромінювання 550мВт/см<sup>2</sup>, експозицією 120 секунд, на 3 добу лікування одноразово впливають неполяризованим світлом червоного діапазону з тією же інтенсивністю, в імпульсному режимі, з частотою модуляції 80Гц, експозицією 3-5 хвилин.

Підставою для пропонованого способу лікування є результати експериментального дослідження, проведеного в умовах «in vitro», що підтверджує виражену фотодеструктивну бактерицидну дію по відношенню до *St. aureus*, *St. epidermidis*, *Str. faecalis*, *Str. pyogenes*, *E. coli*.

З огляду на той факт, що в більшості випадків патогенні мікроорганізми, що виявляються (*St. aureus*, *St. epidermidis*, *Str. faecalis*, *Str. pyogenes*, *E. coli*, *Candida albicans*), знаходяться в мікробних асоціаціях, максимальний бактерицидний ефект досягається при послідовному впливі в безперервному режимі світлового випромінювання червоного і синього діапазону, що дозволяє охопити весь спектр збудників.

Вибір спектра випромінювання обумовлено видоспецифічністю збудників, виділених при дослідженні вагінального відокремлюваного і цервікального слизу.

Перевагою запропонованого способу є стимуляція неспецифічного (клітинного) імунітету, тому що дисбіоз піхви, відповідно до сучасних досліджень, супроводжується значним пригніченням факторів природної резистентності.

Запропонований спосіб реалізують таким чином. Жінку укладають на гінекологічне крісло, уводять дзеркало Куско, одноразово обробляють сли-

зову піхви і піхвової частини шийки матки ватним тампоном, змоченим 1% водяним розчином метиленової сині в розведенні 1:25, протягом 1 хвилини. Потім послідовно впливають неполяризованим світлом червоного і синього спектру з довжинами хвиль 0,670-0,690мкм і 0,450-0,520мкм, що відповідає піку поглинання фотосенсибілізатора, у безперервному режимі, інтенсивністю світлового випромінювання 550мВт/см<sup>2</sup>, експозицією 120 секунд.

Поліпшення спостерігається на 2 добу від початку лікування, що клінічно виражається у зменшенні набряку, гіперемії слизової і кількості виділень, зникненні сверблячки і печії в піхві. Мікроскопія нативного мазка показала також зростання *Lactobacillus* spp.

Для стимуляції неспецифічних факторів місцевого імунітету (зокрема, макрофагально-фагоцитарної ланки) на 3 добу лікування без попередньої обробки фотосенсибілізатором впливають неполяризованим світлом червоного спектра з довжиною хвилі 0,670-0,690мкм в імпульсному режимі з тією же інтенсивністю світлового випромінювання, з частотою модуляції 80Гц, експозицією 3-5 хвилин. Повне клінічне одужання відзначалося на 5 добу від початку лікування.

Запропонованим способом проведено лікування 60 пацієнток, з них у 18 був діагностований неспецифічний вульвовагініт, обумовлений *St. aureus* ( $10^3$ - $10^5$ ) і *E. coli* ( $10^4$ ), у 6 пацієнток - сполучення *St. epidermidis* ( $10^5$ ) і *Str. pyogenes* ( $10^3$ ), у 11 - виявлено сполучення *Str. faecalis* ( $10^4$ ), *E. coli* ( $10^3$ ) і грибів роду *Candida* spp., у 17 пацієнток - *St. aureus* ( $10^4$ - $10^7$ ) і в 8 - кандидозний вульвовагініт, обумовлений *Candida albicans*. Отримані результати наведені в таблиці.

Таблиця

Збудник, кількісна оцінка (КОЕ/мл)	Абс. Число	%
<i>St. aureus</i> ( $10^3$ - $10^6$ ) і <i>E. coli</i> ( $10^4$ )	18	30
<i>St. epidermidis</i> ( $10^5$ ) і <i>Str. pyogenes</i> ( $10^3$ )	6	10
<i>Str. faecalis</i> ( $10^4$ ), <i>E. coli</i> ( $10^3$ ) і гриби роду <i>Candida</i> spp.	11	18,33
<i>St. aureus</i> ( $10^4$ - $10^7$ )	17	28,33
<i>Candida albicans</i>	8	13,33

Термін спостереження пацієнток, що пройшли курс лікування пропонованим способом, склав 1 рік. При огляді пацієнток об'єктивно: нормоценоз у піхві, при кольпоскопічному дослідженні - відсутність ознак запалення, екзоцервікс не змінений, при дослідженні факторів локального імунітету - фагоцитарний показник, індекс завершеності фагоцитозу і фагоцитарний індекс у межах норми.

Таким чином, перевагами пропонованого спо-

собу можна вважати простоту і доступність застосування, низьку собівартість, неінвазивність, виражений бактерицидний ефект, відсутність побічних реакцій і ускладнень, виключення можливості селекції фоторезистентних штамів мікроорганізмів, стимуляція неспецифічних факторів локального імунітету, висока лікувальна ефективність.