

УДК 618. 1:616.992.282-08

© Коллектив авторов, 2012.

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ ГЕНИТАЛИЙ

О. В. Грищенко, В. В. Бобрицкая, О. Л. Черняк, Л. В. Дудко, В. Л. Дудко, А. Т. Овчаренко
Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии (зав. – профессор О. В. Грищенко), Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков.

THE ACTUAL ASPECTS OF GENITAL MIXT-INFECTION TREATMENT

O. V. Grischenko, V. V. Bobritska, O. L. Chernyak, L. V. Dudko, V. L. Dudko, A. T. Ovcharenko

SUMMARY

Study of clinical efficiency of genital mixt-infection treatment in combination with a micotic infection. Clinically the effective is acknowledge the base chart of therapy of itracon for 200 mg in day during 6 days. A prophylaxis of relapses of candidiasis – 200 milligrams in days once in a month with a reiteration during three months. Negative results of mycology researches through 3 and 6 months is the criterion of complete curation, confirmation of efficiency of preparation.

АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ МІКСТ-ІНФЕКЦІЙ ГЕНІТАЛІЙ

О. В. Грищенко, В. В. Бобрицька, О. Л. Черняк, Л. В. Дудко, В. Л. Дудко, А. Т. Овчаренко

РЕЗЮМЕ

Вивчено клінічну ефективність лікування мікст-інфекцій геніталій у поєднанні з мікотичною інфекцією. Клінічно ефективною визнано базисну схему терапії ітраконом по 200 мг на добу протягом 6 днів. Профілактика рецидивів кандидозу – 200 міліграм на добу один раз в місяць з повторенням протягом трьох місяців. Негативні результати мікологічних досліджень через 3 і 6 місяців є критерієм виліковності, підтвердженням ефективності препарату.

Ключевые слова: микст-инфекция, микозы, итракон, лечение, профилактика рецидивов.

Практические аспекты проблемы репродуктивного здоровья включают своевременную диагностику, эффективное лечение, а также профилактику возникновения заболеваний.

К числу научно доказанных относятся в настоящее время факты заболеваний, вызываемых условно-патогенной флорой, вирусами, местные и системные микозы, как комплексные причины нарушений женского и мужского репродуктивного здоровья. Больные воспалительными заболеваниями составляют 60,0-65,0% всех гинекологических больных, расширяется контингент больных, требующих инфектологического обследования, и обращающихся в гинекологическую клинику по поводу органических заболеваний, на первый взгляд, не являющихся инфекционно-зависимыми.

Возрастает процент мужского бесплодия, что является также социальной проблемой. Это порождает необходимость поиска препаратов и методов лечения партнеров, эффективных схем терапии и профилактики.

Инфекционные процессы гениталий в большинстве случаев вызваны микст-инфекцией, то есть сочетанием нескольких патогенных или условно-патогенных микроорганизмов, вирусов, внутриклеточных возбудителей. Вероятнее всего, причиной фор-

мирования хронических вариантов микст-инфекций является неэффективность антибактериальной терапии. Неправильно подобранный препарат, доза, режим приема, небрежность пациента в процессе лечения – все это приводит лишь к стиханию острых симптомов и к развитию хронического процесса. В дальнейшем последующие заражения другими возбудителями формируют ассоциацию, которая, в свою очередь, целиком может передаваться партнеру.

Кандидозная инфекция из сапрофитной также приобрела характер патогенной. Не исключают в настоящее время половой путь передачи кандидозной инфекции, хотя эта точка зрения всё ещё остаётся дискуссионной (несмотря на то, что партнёры могут быть носителями одного и того же штамма возбудителя). По-видимому, споры определенных штаммов передаются партнерам, как и любая инфекция, передаваемая контактным путем. Последующая реализация в клинически значимый процесс зависит от состояния макроорганизма [1].

Кандидоз возникает эндогенно как следствие дисметаболических расстройств и дисфункции иммунной системы. Патогенез кандидозного вульвовагинита сложен и недостаточно изучен. Учитывая тот факт, что штаммы *C. albicans*, выделенные у больных кандидозным вульвовагинитом и у носителей, су-

щественно не различаются по ряду биохимических характеристик, можно сделать заключение о ведущей роли состояния макроорганизма в развитии кандидозного вульвовагинита, а не свойств возбудителя. Триггером развития заболевания является не изменение свойств грибов, а снижение резистентности организма хозяйина.

При кандидозном вульвовагините инфекционный процесс затрагивает чаще только поверхностные слои эпителия влагалища. В настоящее время различают 3 клинические формы кандидозного вульвовагинита: кандидоносительство, острая форма кандидозного вульвовагинита, хронический (рецидивирующий) кандидозный вульвовагинит.

Кандидоносительство характеризуется отсутствием симптомов заболевания. Однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища дрожжеподобные грибы рода *Candida* присутствуют в небольшом количестве ($<10^4$ КОЕ/мл). Бессимптомное носительство *Candida* отмечается у 15,0-20,0% небеременных женщин репродуктивного возраста [2].

Острая форма кандидозного вульвовагинита характеризуется ярко выраженной клинической картиной: гиперемия, отёк, обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища (рис. 1). При микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища дрожжеподобные грибы рода *Candida* присутствуют в высоком титре ($>10^4$ КОЕ/мл). Длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 месяца.



Рис. 1. Кольпоскопическая картина хронического кандидозного кольпита (пациентка Н. основной группы).

Хронический кандидозный вульвовагинит характеризуется длительностью заболевания более 2 месяцев, а на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофичности тканей.

При назначении антибиотиков широкого спектра действия необходимо учитывать, что они подавляют не только патогенные бактерии, но и находящиеся во влагалище лактобациллы, являющиеся физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов (лактобациллы подавляют прикрепление *Candida* к клеткам эпителия и их размножение). В результате

рН влагалищного содержимого увеличивается (сдвигается в щелочную сторону), процесс самоочищения влагалища нарушается [3]. Кроме того, *Candida* обладает способностью использовать антибиотики в качестве источников питания. При этом создаются благоприятные условия для активного размножения *Candida* в половых органах женщины.

После завершения курса лечения, несмотря на отрицательные результаты культурального исследования, эрадикация микроорганизма может быть неполной. Это может привести к возникновению рецидивов, причём этиологическую роль в их развитии обычно играет тот же штамм [4]. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит определяется как четыре или более обострений заболевания, доказанных микологически, в течение 12 месяцев. Развивается примерно у 5,0% пациенток с кандидозным вульвовагинитом. При этом у 50,0% женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после успешного излечения острой формы.

Поиск препаратов, обладающих эффективным патогенетическим действием, в сочетании с удобной схемой применения, кратностью приема, остается актуальным при лечении кандидозной инфекции, и особенно в случаях микст-инфекций, в комплексе лечения которых используется массивная антибиотикотерапия. Назначение про- и зубитиков не исключает реализации микотической инфекции половых органов и в некоторых редких случаях (в основном это касается иммуносупрессивных и дисметаболических состояний) развития системных микозов.

Целью данной работы явился поиск оптимальных патогенетически обоснованных методик лечения микст-инфекций в сочетании с микотической инфекцией.

Препаратом выбора для лечения микозов в комплексе микст-инфекций явился итракон (1 капсула содержит 100 мг итраконазола). Фармакологическое действие препарата определяется как синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола: подавляет синтез эргостерола клеточной мембраны грибов. Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжевых грибов *Candida* spp. (включая *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatidis*).

Практический интерес представляет тот факт, что концентрация препарата в тканях в 2-3 раза выше концентрации в плазме, что должно минимизировать побочные эффекты препарата в сочетании с клинической эффективностью.

Широкий спектр активности, удобная схема применения, высокая чувствительность по результатам культурального микологического исследования у наблюдаемых пациенток позволяют выделить препарат итракон как средство выбора. Согласно инструкции препарата, эффективность лечения оценивается через 2-4 недели после прекращения терапии.

Исследовательская работа выполнена как часть научно-исследовательской работы кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО «Особенности лечения и профилактики патологических состояний в прегравидарный период и в период гестации, и пути их коррекции» № госрегистрации 0111U003583.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 87 пациенток с микст-инфекцией гениталий, в том числе лабораторно подтвержденной кандидозной инфекцией гениталий (рис. 2). У 62 (71,2%) из 87 пациенток отмечен рецидивирующий кандидоз, из них у 22 (25,2%) – рецидивы 1 раз в 2-3 месяца, у 8 (9,1%) – ежемесячно в период начала менструации.

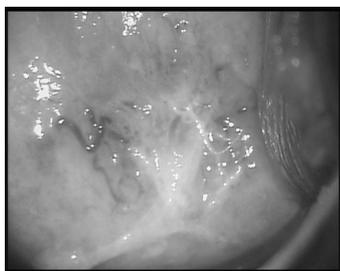


Рис. 2. Микст-инфекция гениталий: кольпоскопическая картина. Основная группа.

Возрастной период женщин контрольной и основной групп – 22-34 года. Паритет: 1 роды в анамнезе – 62 (71,0%) пациентки, 2 родов – 11 (12,6%),

не рожали – 14 (16,0%) пациенток. Хронический аднексит в анамнезе – 63 (72,0%) пациентки, из них только 21 (24,0%) получала длительные курсы патогенетической терапии.

Основную группу составили 52 женщины, получившие в комплексной терапии микст-инфекции итракон (итраконазол) 200 мг в сутки – 6 дней. Итракон повторно назначен 1 раз в месяц (начало менструации) однократно по 200 мг в сутки – повтор в течение трех месяцев. Увеличение базисного периода терапии с трех (по инструкции) до шести дней основано на длительности и массивности проявлений патологического процесса гениталий, в том числе и генитальных микозов, преимущественно с рецидивирующим течением. Согласно инструкции, итракон применяется при вульвовагинальном кандидозе по 200 мг однократно в течение 3 дней либо 200 мг 2 раза в день в течение одних суток. Практический опыт применения итраконазола доказывает клиническую эффективность данного метода при изолированном «чистом» микотическом кольпите, без выраженного влияния прочих патогенных факторов, либо «свежем», впервые возникшем кандидозе.

Контрольная группа состояла из 35 пациенток, получавших в терапии комплексных инфекций прочие противогрибковые препараты (флуконазол, нистатин). Противогрибковые препараты назначались с учетом микологического исследования – чувствительности к препаратам. Необходимо отметить, что при бактериологическом (микологическом) исследовании регистрировалась чувствительность к нескольким противогрибковым препаратам. Препаратом выбора явился итракон (итраконазол) с учетом перспективности применения препарата и широким спектром антимикотической активности.

Видовой спектр возбудителей основной и контрольной групп (абсолютное число и процентное соотношение) представлены в таблицах 1 и 2, антимикотическая чувствительность – в таблице 3.

Таблица 1

Инфектологический спектр обследованных пациенток основной группы

Возбудитель	Абсолютное число обследуемых (n=52)	% в группе обследуемых (n=52)
<i>St. haemolyticus</i>	33	88,4
<i>Enterococcus</i>	36	69,2
<i>Str. Fecalis</i>	23	44,2
<i>E. coli</i>	29	55,7
<i>Str. Viridans</i>	35	67,3
<i>Proteus vulgaris</i>	9	17,3
<i>Candida albicans</i>	37	71,1
<i>Candida nonalbicans</i>	9	17,3
<i>Candida glabrata</i>	3	5,7
<i>Candida krusei</i>	3	5,7
<i>Gardnerella vaginalis</i>	12	23,0
<i>Clostridium</i>	9	17,3

Таблица 2

Инфектологический спектр обследованных пациенток контрольной группы

Возбудитель	Абсолютное число обследуемых (n=35)	% в группе обследуемых (n=35)
<i>St. haemolyticus</i>	26	74,2
<i>Enterococcus</i>	18	51,4
<i>Str. fecalis</i>	19	54,2
<i>E. coli</i>	22	62,8
<i>Str. viridans</i>	22	62,8
<i>Proteus vulgaris</i>	5	14,2
<i>Candida albicans</i>	23	65,7
<i>Candida nonalbicans</i>	7	20,0
<i>Candida glabrata</i>	3	8,5
<i>Candida krusei</i>	2	6,2
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11	31,4
<i>Clostridium</i>	4	11,4

Таблица 3

Распределение чувствительности микозов в группе обследованных женщин

Препарат	Абсолютное число обследуемых (n=52)	% в группе обследуемых (n=52)
Амфотерицин В	12	6,2
Итраконазол	47	90,3
Нистатин	21	40,3
Клотримазол	15	28,8
Кетоконазол	17	32,7
Флюконазол	40	77,5
Низорал	33	63,4

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного лечения в течение первой недели исчезли клинические проявления заболевания, культуральный микологический анализ показал отрицательные результаты микологического спектра возбудителей (рис. 3). Контрольное бактериологическое исследование у 45 (78,0%) пациенток основной группы не обнаружило роста патогенной флоры, у 10 (18,9%) – патогенная флора во второй-третьей степени роста, у 2 (0,3%) пациенток – 10⁴ степени роста. В группе контроля бактериологическое исследование аналогично в процентном соотношении: 29 (82,8%) пациенток – нет роста патогенной флоры, 5 (14,2%) – вторая степень роста патогенной флоры, 1 (0,02%) пациентка имела четвертую степень роста патогенной флоры. В контрольном микологическом исследовании у 7 (20,0%) пациенток контрольной группы обнаружены грибы рода *Candida alb.* (15,4%) и *Candida non-alb.* (4,6%).



Рис. 3. Контроль излеченности через 3 месяца: кольпоскопическая картина. Основная группа.

Через три месяца всем пациенткам обследуемых групп произведено бактериологическое и микологическое культуральное исследование. У пациенток основной группы микологические исследования были отрицательны, бактериологические исследования выявили условно-патогенную и патогенную флору во второй-третьей степени роста.

Данные исследования указывают на необходимость противорецидивных антибактериальных курсов терапии наряду с противомикотической. Однако наличие условно-патогенной и патогенной флоры, возможно, является обычным микробиоценозом влагалища второй степени чистоты и ассоциируется с воспалительными заболеваниями генитального тракта только при снижении реактивности макроорганизма.

У пациенток контрольной группы через 3 месяца после проведенной терапии и при отсутствии противорецидивной антимикотической терапии кандидоз различных групп определялась в 22,4% результатов. Через 6 месяцев – 28,5% результатов.

У всех пациенток основной группы контрольные результаты микологического исследования через три и шесть месяцев определили как отрицательные (рис. 4).

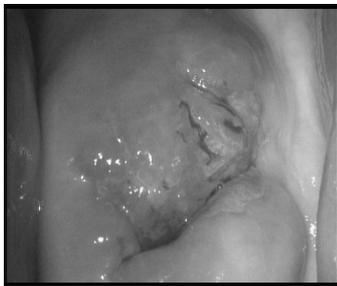


Рис. 4. Контроль излеченности через 6 месяцев (пациентка Н. основной группы).

ВЫВОДЫ

1. Препарат итракон (итраконазол) имеет абсолютную клиническую эффективность в случаях микст-инфекции гениталий. Клинически эффективной следует признать базисную схему терапии итраконом по 200 мг в сутки в течение 6 дней.

2. С целью профилактики рецидивов кандидоза рекомендуется назначение 200 мг в сутки один раз в месяц, в начале менструального цикла, с повторением в течение трех месяцев. Отрицательные контрольные микологические исследования через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения являются критерием излеченности и подтверждением эффективности препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В. Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник // «Новости медицины и фармации»; Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2010. – № 317 (тематический номер).

2. Falagas M. E. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review / M. E. Falagas, G. I. Betsi, S. Athanasiou // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 58, № 2. – P. 266–272.

3. Paul L. History and Update on Host Defense Against Vaginal Candidiasis / L. Paul, J. Fidel // Am. J. of Reproductive Immunology. – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 1–10.

4. Watson C. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis / C. Watson, H. Calabretto // The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2007. – Vol. 47, № 4. – P. 262–272.