

В.О. Бенюк, д.м.н., професор, **О.А. Щерба**, к.м.н., **О.С. Неймарк**, кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; **С.В. Коноваленко**, маркетинг-менеджер рецептурного напрямку ПАТ «Фітофарм»; **В.М. Гончаренко**, к.м.н., Центр загальної гінекології, гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС; м. Київ

Особливості перебігу та комплексного лікування мікст-інфекції піхви і шийки матки

Серед хронічних захворювань статевих органів поширення набувають змішані інфекції, коли імунна недостатність, викликана одним збудником, робить організм чутливим до ураження іншою флорою, навіть умовно-патогенною.



Проблема зростання частоти урогенітальних інфекцій, спричинених як патогенними, так і умовно-патогенними мікроорганізмами, залишається актуальною протягом останнього десятиріччя. Дані літератури свідчать, що урогенітальні інфекції майже завжди полімікробні. У кожної 2-ї жінки, яка звертається до гінеколога з приводу вульвовагінітів, останні мають бактеріально-грибову етіологію.

Захворювання, викликані змішаною інфекцією, мають більш тривалий перебіг, часто рецидивують, на їх тлі нерідко виникають різні ускладнення. Крім того, при змішаній інфекції, особливо схильній до хронізації процесу, домогтися вилікування без подальших рецидивів значно важче, ніж в разі терапії моноінфекції.

У структурі інфекційних уражень вульви і піхви кандидозний вульвовагініт (КВ) займає одне з провідних місць: так, частка КВ в акушерсько-гінекологічній захворюваності в Україні, європейських державах, США становить 30-45%. Практично в кожній 2-ї вагітній мають місце ознаки КВ. Частота кандидозу серед доношених новонароджених за останні роки зросла з 1,9 до 15,6%, причиною загибелі плода в 10% випадків є гриби. У 8-12% здорових жінок виявляється кандидоносійство, яке за наявності факторів ризику може призвести до розвитку клінічно виражених ознак захворювання.

КВ є найбільш частою причиною виділень з піхви. Часто жінки пред'являють скарги на рясні сиро- або сливкоподібні виділення зі статевих шляхів, що супроводжуються свербінням, печією в ділянці зовнішніх статевих органів і піхви. Крім того, нерідко в патологічний процес залучаються шкірні покриви пахової та періанальної ділянок. 90% усіх випадків неускладнених КВ (легка і середня ступінь важкості перебігу), а також КВ під час вагітності викликаються *C. albicans*. Про ускладнений КВ йдеться в разі важкого перебігу захворювання, частого рецидивування процесу (не менше 4 епізодів на рік). Ускладнений перебіг КВ констатують також у жінок з екстрагенітальною патологією, зокрема з цукровим діабетом, імунodefіцитними станами, або в тих випадках, коли причиною захворювання є *Candida spp.*, що не відноситься до виду *C. albicans*.

Провідна роль у діагностиці КВ і змішаних вульвовагінітів належить мікробіологічним методам дослідження, діагностична цінність яких сягає 95%. Важливо відзначити необхідність комплексної оцінки результатів культуральної діагностики і мікроскопії мазків вагінального секрету.

Урогенітальний хламідіоз (УГХ) – інфекційний стан, зумовлений *Chlamydia trachomatis*. Висока частота випадків асоціацій, у першу чергу з грибковими захворюваннями, визначає соціальну й економічну значимість цієї проблеми. За даними ВООЗ, серед інфекцій, що передаються статевим шляхом, хламідіоз становить близько 89 млн випадків на рік. В Україні частота УГХ сягає 30-60%. Ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, застосування оральних контрацептивів, а також мобільність населення зумовлюють високу частоту захворювання. Значне поширення хламідійної інфекції пов'язане насамперед із безсимптомним перебігом у 70-80% жінок, що зумовлює пізню діагностику захворювання та виникнення ускладнень, пов'язаних з репродуктивним здоров'ям (хронічні запальні захворювання органів малого таза – 50% випадків, трубне безпліддя – 30%, ектопічна вагітність та ін.). Іноді діагноз встановлюється під час профілактичних оглядів та при огляді вагітних.

Унікальний цикл розвитку і паразитування збудника УГХ, переважна локалізація у певних відділах статевого тракту створюють певні труднощі в лікуванні цієї патології. Жоден з існуючих на сьогодні методів діагностики хламідійної інфекції не є оптимальним. Золотим стандартом є поєднання при обстеженні декількох діагностичних методів, один з яких має бути молекулярно-біологічним.

Сучасне лікування інфекцій нижнього відділу статевого тракту має бути комплексним, етіологічно, патогенетично і симптоматично обґрунтованим та поводитися з дотриманням загальних принципів. Диференційний характер терапії залежить від виду збудника, клінічної форми, топічного діагнозу, тривалості і тяжкості захворювання, загрози/наявності ускладнень, клінічної картини наслідків хвороби. Індивідуальна терапія враховує наявність хламідій в клітинах господаря на різних стадіях розвитку (існування 4 форм збудника; його фагоцитоз макрофагами; можливість тривалої

персистенції в міжклітинному просторі); супутній дисбактеріоз статевих шляхів (в осередку ураження) і кишечника (через хіміотерапію); наявність вірусу герпесу, мікоуреаплазми, анаеробів, грибів, трихомонад як пускового, обтяжуючого фактора та ін.

При лікуванні вульвовагінітів змішаної етіології має значення застосування так званих комплексних препаратів із широким спектром дії (антимікотичної і антибактеріальної), здатних впливати на декілька видів мікроорганізмів. Використання препаратів локальної дії за ефективністю не поступається терапії системними засобами. Перевагою місцевого способу введення є швидке створення високих терапевтичних концентрацій препарату в ділянці ураження, що значно зменшує ризик розвитку побічних реакцій. Цим вимогам відповідає препарат Клевасол, що має виражені антибактеріальні й фунгіцидні властивості. Клевасол випускається у вигляді вагінального крему. Це комплексний засіб, що включає 2 протимікробні й антисептичні складові – кліндаміцину фосфат і міконазолу нітрат. Кліндаміцину фосфат (1 г крему містить кліндаміцину фосфату в перерахуванні на кліндаміцин 20 мг) є складним ефіром кліндаміцину. Він зв'язується переважно з рибосомальною субодиницею 50S і впливає на процес ініціації білкового ланцюга. Хоча кліндаміцину фосфат не активний *in vitro*, *in vivo* він швидко піддається гідролізу з утворенням кліндаміцину, має антибактеріальну активність. Кліндаміцин *in vitro* виявляє активність проти мікроорганізмів, що викликають бактеріальний вагіноз, в т. ч. *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*, *Mycoplasma hominis* і анаеробів (види *Peptostreptococcus* і *Bacteroides*). Міконазолу нітрат (1 г крему містить міконазолу нітрату в перерахуванні на міконазол 20 мг) – місцевий протигрибковий та антибактеріальний препарат широкого спектра дії групи імідазолу. Міконазол інгібує біосинтез ергостеролу і змінює ліпідний склад мембрани, викликаючи загибель клітини гриба. Виявляє фунгіцидну дію щодо дерматофітів (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дріжджових і дріжджеподібних грибів (*Candida albicans*, *Candida glabrata* та інші види *Candida*), а також щодо інших патогенних грибів (*Malassezia furfur*, *Aspergillus niger*, *Penicillium crustaceum*). Міконазолу нітрат має антибактеріальну дію, більш виражену щодо грампозитивних бактерій.

Вагінальний крем застосовується при змішаних (бактеріальних та грибкових) вульвовагінальних інфекціях, вторинних і суперінфекціях, спричинених чутливими до препарату бактеріями та грибами.

Метою роботи було оцінити ефективність комплексного лікування цервіковагінітів, зумовлених хламідійно-кандидозною мікст-інфекцією (ХКМІ), на основі вивчення стану антиінфекційної резистентності організму та функціональних властивостей клітин плоского епітелію піхви і шийки матки.

Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження 138 жінок репродуктивного віку з клінічними проявами і мікробіологічно підтвердженим діагнозом хламідійно-кандидозного цервіковагініту, які відповідали критеріям включення. Верифікацію діагнозу здійснювали на основі анамнезу, клінічних даних і результатів комплексного лабораторного обстеження. З дослідження були виключені жінки з гострими й хронічними захворюваннями малого таза (в стадії загострення); хворі з інфекціями, що передаються статевим шляхом. Крім того, підставою для виключення з дослідження була індивідуальна непереносимість компонентів препарату. Усім хворим на ХКМІ були проведені загальноклінічні, цитологічні, бактеріоскопічні і бактеріологічні дослідження з видовою ідентифікацією виділених штамів збудників, ІФА, ПЛР, а також імунологічні дослідження. З метою визначення ступеня ураження клітин слизової оболонки піхви і шийки матки використаний метод визначення електрокінетичної активності клітин плоского епітелію піхви за методикою В.І. Шахбазова (1986) в модифікації.

Усі пацієнтки з ХКМІ були рандомізовані на 2 групи – основну й контрольну, ідентичні за віком (від 18 до 45 років). В 1-шу групу (основну) увійшли 138 жінок з ХКМІ, яким проводилася рекомендована терапія. З метою лікування

гострих проявів інфекції та профілактики можливих рецидивів пацієнткам з ХКМІ було призначено антибіотик групи макролідів азитроміцин, капсули по 250 мг, в 1-шу добу 1 г (4 капсули) усередину за один прийом, надалі по 500 мг/добу (2 капсули) протягом 4 днів. Як імуномодулятор призначався тилорон: при УГХ перші 2 доби по 125 мг, потім через 48 год по 125 мг (курсова доза – 1,25 г перорально).

Місцеве лікування включало обробку вульви і піхви антисептичним дезінфікуючим розчином (1 флакон 0,1% розчину по 140 мл містить бензидаміну гідрохлориду 0,1 г у 100 мл розчину) 2 р/добу, курс лікування – 10 днів. Бензидамін є нестероїдним протизапальним препаратом, який належить до групи індозолів. Бензидамін діє як антибактеріальний, протизапальний, антиексудативний та анальгезуючий засіб, а також має гістопротекторну активність. З метою протикандидозного лікування до складу комплексної терапії був включений препарат Клевасол. Крем вводили інтравагінально по 5 г, що відповідає 100 мг міконазолу нітрату і 100 мг кліндаміцину, переважно перед сном, протягом 7 днів підряд.

У 2-гу групу (контрольну) увійшли 30 гінекологічно здорових жінок.

Контроль ефективності терапії оцінювали на основі динаміки скарг пацієнток, клінічних симптомів захворювання, ерадикації збудників на 5-ту, 10-ту і 20-ту добу лікування, а також через 3 послідовні менструальні цикли (після менструації) після закінчення терапії. Ефективність терапії оцінювали за загальним станом і самопочуттям пацієнток, клінічними (за даними анамнезу та гінекологічного огляду) та лабораторними даними.

Результати та обговорення

Середній вік обстежених становив 26,7±1,2 року. Згідно з анамнестичними даними в 91% хворих встановлено високу частоту перенесених гінекологічних захворювань. Найчастіше спостерігалися захворювання шийки матки (42,7% випадків), хронічні запальні процеси придатків матки (25,4%), з приводу яких пацієнтки отримували антибактеріальні препарати, й кольпіти (18,8% випадків). Вивчаючи репродуктивний анамнез, встановили високу частоту невиношування вагітності (23,2%) й безпліддя (12,3%). 76,8% жінок з ХКМІ діагноз встановлено вперше, у решти (23,1%) учасниць в анамнезі відмічені повторні епізоди захворювання, з приводу чого пацієнтки отримували перорально лікування. Тривалість захворювання у 95 жінок не перевищувала 1 року, у 31 учасниці становила 1-2 роки, у 12 – понад 2 роки.

У всіх жінок з ХКМІ спостерігалися клінічні прояви, характерні для вульвовагінітів. Разом із цим цервіцит спостерігався як первинний і найбільш частий прояв цієї інфекції (табл. 1).

З-поміж спеціальних клінічних методів при діагностиці ХКМІ в обстежених проведено кольпоскопічне дослідження. Серед патологічних змін шийки матки провідне місце (у кожній 3-ї хворої) займають запальні процеси

Таблиця 1. Особливості перебігу хламідійно-кандидозного цервіковагініту		
Критерії діагностики вульвовагініту	Учасниці дослідження	
	п	%
Печія й свербіння зовнішніх статевих органів	138	100
Дизурія	59	42
Диспареунія	138	100
Характер виділень:		
густі, сироподібні	96	69,7
рясні, слизові	19	13,7
помірні слизово-гнійні	26	18,3
Дані гінекологічного огляду:		
гіперемія слизової піхви й піхвової частини шийки матки	138	100
набряк слизової вульви й піхви зі слідами екскоріацій	138	100
Ступінь чистоти піхви:		
I	0	0
II	33	23,9
III	65	47,1
IV	40	29,0

Продовження на стор. 48.

В.О. Бенюк, д.м.н., професор, О.А. Щерба, к.м.н., О.С. Неймарк, кафедра акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; С.В. Коноваленко, маркетинг-менеджер рецептурного напрямку ПАТ «Фітофарм»; В.М. Гончаренко, к.м.н., Центр загальної гінекології, гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС; м. Київ

Особливості перебігу та комплексного лікування мікст-інфекції піхви і шийки матки

Продовження. Початок на стор. 47.

Критерії кольпоскопічної діагностики	Учасники дослідження	
	n	%
Ектопія	15	10,9
Ектопія з ознаками запалення	31	22,5
Атипова зона трансформації	16	11,5
Запалення:		
ендоцервіцит	7	5,1
ендо- та/або екзоцервіцит	28	20,3
вагініт	14	10,2
Лейкоплакія	6	4,3
Наботові кісти зони трансформації	9	6,5
Йоднегативна зона	12	8,7
Всього	138	100

Мікроорганізм	Ступінь обсіменіння, КУО в 1 мл	Учасники дослідження	
		n	%
Гриби роду <i>Candida</i>	104-106	138	100
<i>Lactobacillus</i>	102-103	138	100
<i>S. epidermidis</i>	103-104	32	23,2
<i>Escherichia coli</i>	104-106	87	63,04
<i>Eubacterium spp.</i>	103-104	58	42,03
<i>Peptococcus spp.</i>	104-105	29	21,09
<i>Mobiluncus spp.</i>	104-106	78	56,5
<i>Gardnerella vaginalis</i>	103-104	25	18,1
<i>S. aureus</i>	103	24	17,4
<i>Chlamydia trachomatis</i>	–	138	100

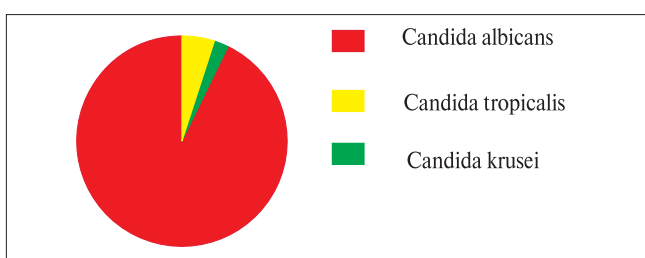


Рис. 1. Видова ідентифікація грибів роду *Candida*

(ендо- й екзоцервіцити). При кольпоскопії (табл. 2) на слизовій оболонці шийки матки, крім набряку і гіперемії, визначалися папулоподібні випинання слизової оболонки, що містять сірувато-білий секрет; останні найчастіше розташовувалися на передній губі шийки матки. Папули різні за формою та розмірами, з нерівномірним прокрашуванням за пробою Шіллера. У підслизовій тканині визначалося різке посилення судинного малюнка. Циліндричний епітелій біля входу в цервікальний канал перебував у стані набряку з елементами початку гіперплазії.

При ідентифікації (ПЛР, ІФА) *Chlamydia trachomatis* встановлено у всіх спостереженнях. У переважній більшості (n=128) пацієнток захворювання викликане грибами *Candida albicans* (92,7% усіх виділених штамів). Лише в 10 жінок були виділені різні види грибів *Candida ne-albicans*, у тому числі *C. tropicalis* виявлена у 5,1% та *C. crusei* – у 2,2% досліджуваних (рис. 1).

Результати дослідження піхвового мікробіоценозу показали, що при наявності грибів роду *Candida* в асоціації з *Chlamydia trachomatis* в учасниць також діагностувалися факультативно-анаеробні мікроорганізми при зниженні/відсутності рівня лактофлори (табл. 3).

Аналізуючи електрокінетичну активність клітин плоского епітелію піхви, встановили, що в жінок з ХКМІ частка рухомих клітин була у 2 рази нижчою, ніж у контрольній групі, що свідчить про зменшення інтенсивності метаболізму в клітинах слизової оболонки піхви (рис. 2). У результаті лікування кількість рухомих клітин плоского епітелію піхви достовірно збільшилася.

Аналіз співвідношення рухомих і нерухомих клітин показав різке зменшення цього показника у всіх жінок з ХКМІ порівняно з таким в учасниць контрольної групи. Протягом лікування у досліджуваних хворих цей показник достовірно збільшився. Аналізуючи середню швидкість пробігу ядра клітини, що є характеристикою його заряду і метаболічного стану (клітини), ми встановили, що в жінок з ХКМІ цей показник достовірно знижений у 7,5 разів порівняно з таким в учасниць контрольної групи. У результаті лікування середня

швидкість пробігу ядра клітин збільшувалася.

Середнє значення амплітуди зсуву ядер, а також амплітуди зсуву плазмолем у жінок з ХКМІ достовірно відрізнялося від аналогічного показника у здорових учасниць майже удвічі. При дослідженні в динаміці середні значення цих показників мали достовірну позитивну тенденцію. Встановили достовірну односпрямований характер нормалізації такого критерію, як відношення амплітуди зсуву ядер до амплітуди зсуву плазмолем до амплітуди зсуву ядер, причому нормалізація зазначеного коефіцієнта в жінок з ХКМІ спостерігалася вже на 10-ту добу лікування і мала виражену тенденцію до досягнення значень цього показника в контрольній групі.

Отримані характеристики електрокінетичних властивостей клітин вагінального плоского епітелію корелювали з клінічною картиною захворювання та показниками стану імунної системи. Аналіз динаміки вмісту специфічних імуноглобулінів (IgM і IgG) у сироватці крові показав, що в жінок з ХКМІ спостерігається значне підвищення рівня як антихламідійних, так і антикандидозних імуноглобулінів більше ніж у 1,5-2 рази порівняно з таким у контрольній групі. Протягом лікування у пацієнток основної групи рівень антихламідійного й антикандидозного IgG мав достовірну тенденцію до збільшення; більше того, його рівень залишався досить високим на 20-ту добу лікування (рис. 3, 4).

Аналіз рівня лізоциму показав, що в досліджуваних хворих спостерігається достовірне зниження його вмісту в цервікальному слизі (у 2,8 раза), що вказує на максимальне зниження секреторного імунітету при бактеріально-грибовій асоціації (рис. 5). Протягом лікування спостерігалось достовірне підвищення рівня цього показника в цервікальному слизі хворих на ХГМІ (у 2,3 раза).

Отримані показники стану імунної системи корелювали з клінічною картиною захворювання. Аналізуючи перебіг захворювання на тлі проведеної терапії, нами відзначена позитивна динаміка клінічної картини і суб'єктивних відчуттів, таких як зміна характеру білей, зменшення подразнення, свербіння, печії, в досліджуваних жінок. У цієї групи пацієнток відповідні скарги зникали вже на 2-3-тю добу. За даними гінекологічного огляду також відзначалося покращення стану слизової піхви (зменшення набряку та гіперемії). Відзначено позитивний бактеріологічний ефект лікування у більшості пацієнток: пригнічення патогенної мікрофлори, в т. ч. *Chlamydia trachomatis* і грибів роду *Candida albicans* та *C. ne-albicans* (за даними бактеріоскопії). За результатами обстеження при огляді через 10 та 20 днів після проведеної терапії встановлено загальне покращення стану і регресування симптомів цервіковагініту в абсолютної більшості (92%) пацієнток з ХГМІ, спричиненою *C. albicans*.

Критеріями успішності проведеного лікування є зниження титрів специфічних імуноглобулінів до *Chlamydia trachomatis* за даними ІФА (більш ніж удвічі), відсутність *Chlamydia trachomatis* за даними ПЛР, а також грибів роду *Candida* за результатами бактеріоскопічних і бактеріологічних

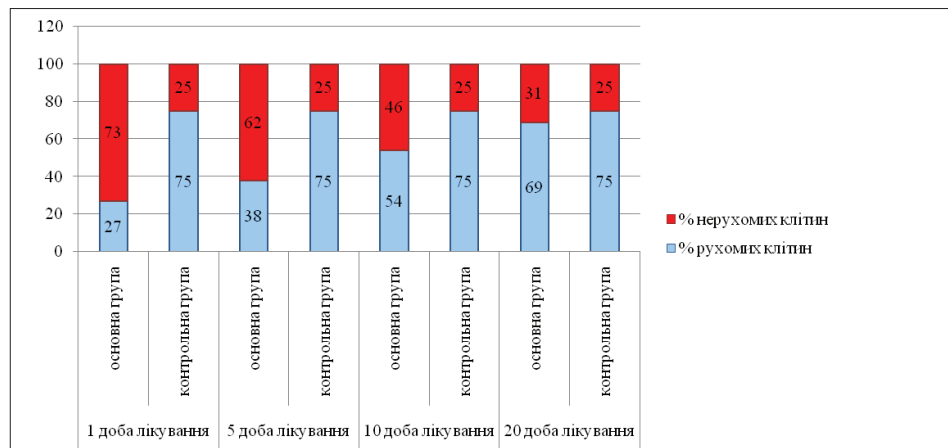


Рис. 2. Динаміка співвідношення рухомих і нерухомих клітин у хворих на ХКМІ протягом лікування (%)

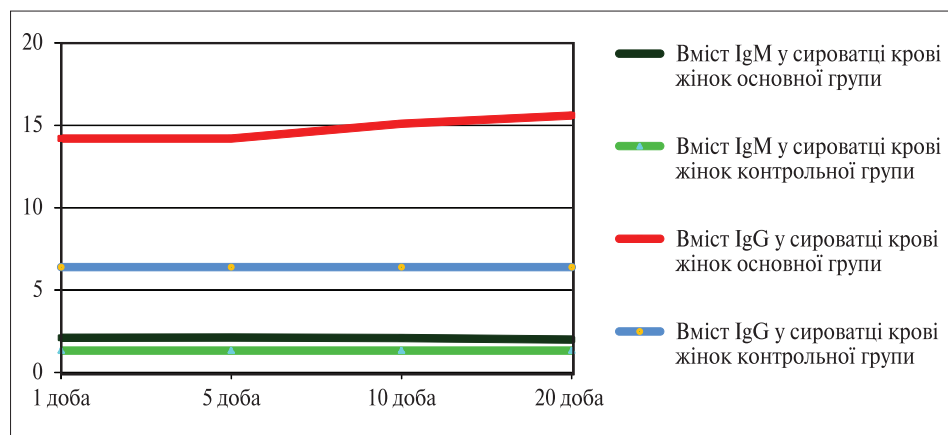


Рис. 3. Уміст антихламідійних імуноглобулінів IgM і IgG у сироватці крові хворих на ХКМІ на тлі лікування, г/л (p<0,05)

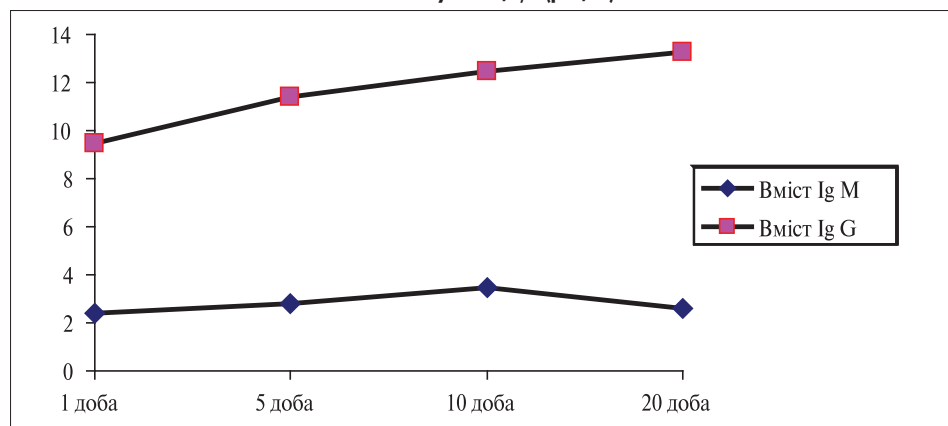


Рис. 4. Уміст антикандидозних імуноглобулінів IgM і IgG у цервікальному слизі хворих на ХКМІ на тлі лікування, г/л (p<0,05)

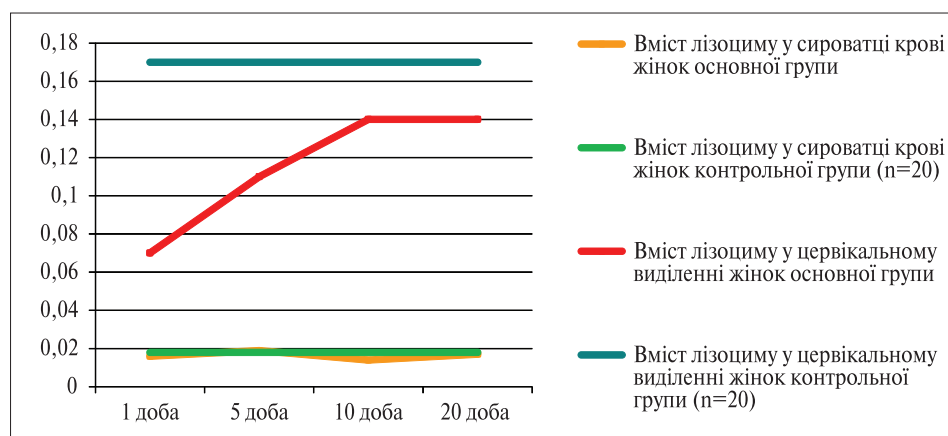


Рис. 5. Уміст лізоциму в сироватці крові та цервікальному слизі хворих на ХКМІ на тлі лікування, г/л (p<0,05)

методів дослідження піхвових виділень, покращення загального стану організму і якості життя обстежуваних жінок.

Слід зазначити, що в процесі лікування побічних реакцій, які потребували відміни препаратів, не спостерігалось.

Висновки

1. Результати проведених досліджень свідчать про актуальність проблеми хламідійно-кандидозної інфекції піхви та шийки матки. Клінічний перебіг захворювання супроводжується формуванням синдромів поліморбідності та імунної дисфункції.

2. Асоціація *Chlamydia trachomatis* і грибів роду *Candida* зумовлює пригнічення системи антиінфекційної резистентності, імунодефіцит гуморальної й особливо місцевої ланки імунітету. При цьому імунна відповідь не забезпечує ефективного розпізнавання збудників і їх повноцінну елімінацію.

3. Встановлено протирецидивну й елімінаційну ефективність запропонованої нами комплексної терапії хламідійно-кандидозного цервіковагініту, а також її здатність відновлювати систему антиінфекційної резистентності.

Список літератури знаходиться в редакції.

