

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ МІКСТ – ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Коноплянко В.В.¹, Суменко В.В.^{1,2}, Воробей Л.І.^{1,3}, Сотніченко Г.В.^{1,4}

¹*Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені
П.Л.Шупика,*

²*Український державний інститут репродуктології НМАПО
імені П.Л.Шупика,*

³*Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини*

⁴*Центр з доказової медицини кафедри акушерства, гінекології та
репродуктології НМАПО імені П.Л.Шупика*

Резюме: в статті розглянуті питання можливості використання та ефективності препарату Гінекит (виробництво Індія, «СИНМЕДИК ЛАБОРАТОРИЗ») в якості протимікробної терапії мікст – інфекції у жінок репродуктивного віку. Після проведеного дослідження отримана позитивна динаміка суб'єктивного та об'єктивного стану обстежуваних, зазначена добра переносимість та безпечність даного препарату.

Ключові слова: мікст – інфекція, репродуктивний вік, Гінекит, протимікробна терапія.

Оптимизация лечения микст – инфекции у женщин репродуктивного возраста

Коноплянко В.В., Суменко В.В., Воробей Л.И., Сотниченко А.В.

Резюме: в статье рассмотрены вопросы возможности применения и эффективности препарата Гинекит (производство Индия, «СИНМЕДИК ЛАБОРАТОРИЗ») в качестве противомикробной терапии микст - инфекции у женщин репродуктивного возраста. После проведенного исследования получена положительная динамика субъективного и объективного состояния обследуемых, отмечена хорошая переносимость и безопасность данных препаратов.

Ключевые слова: микст - инфекция, репродуктивный возраст, Гинекит, противомикробная терапия.

OPTIMIZATION OF TREATMENT FOR MIXED-INFECSTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

V.V. Konoplyanko, V.V.Sumenko, Vorobey L.I.,

G.V.Sotnichenko

Summary: The article deals with the possibility of use and efficiency of Ginekit (made in India) as antibacterial therapy of mix - infection in women of reproductive age. After the study positive dynamics of subjective and objective state was received, indicated good tolerability and safety of this drug.

Key words: mix - infection, Ginekit, reproductive age.

Вступ

Відповідно до сучасних уявлень, мікст-інфекція – це патологічний процес, викликаний двома і більше різними мікроорганізмами з єдиним патогенезом, в розвиток якого вносить свій внесок кожен з інфекційних агентів. Мікст-інфекція являє собою не просто поєднаний вплив двох патогенних мікроорганізмів, а куди більш складну їх взаємодію з можливим залученням сапрофітної аутофлори.

Більш ніж у 50% хворих виявляються асоціації хламідій: у 49,3% випадків – з гонококами, в 38% – з мікоплазмами, в 32% – з трихомонадами, в 25,2% – з вірусом герпесу. Трихомоніаз також найчастіше протікає в поєднанні з мікоплазменною інфекцією (47,3% випадків), гонококовою (29,1% випадків), гарднерельозною (31,4% випадків), уреаплазмозною (20,9% випадків). Тільки у 11% хворих трихомоніаз зустрічається як моноінфекція. Одночасно три різні урогенітальні інфекції протікають у 10,6% пацієнтів, 4 – 5 інфекцій – у 5,6% хворих.

Серед збудників інфекційно-запальних захворювань урогенітального тракту велику увагу фахівців привертають *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* і *M. genitalium*. Якщо на сьогодні *M. genitalium* розглядається як абсолютний патоген, то питання про значення *U. urealyticum* і *M. hominis* як збудників, що ініціюють розвиток патологічних

процесів в урогенітальному тракті, все ще залишається предметом дискусій. Деякі автори відносять генітальні мікоплазми до абсолютних патогенів, які відіграють провідну роль у розвитку ендocerвіциту, сальпінгоофориту, пієлонефриту у жінок. У той час як інші фахівці вважають, що мікоплазми є комменсалами урогенітального тракту людини, здатними призводити до розвитку інфекційно-патологічного процесу лише за певних умов (перевищенні критичної концентрації більше 10×4 КУО в мл, зміні імунного і гормонального статусів). У літературі є дані і про безсимптомне носійство мікоплазм у клінічно здорових осіб. Мабуть, така варіабельність клінічних проявів від найгострішого запального процесу до стертих і атипичних форм, а також безсимптомного носійства пояснюється складністю видових взаємин між мікроорганізмами-асоціантів при мікст-інфекціях.

Багатьма авторами зазначено, що інфекційні асоціації здатні набувати нових властивостей. Так, результати ряду досліджень показали, що нітрозаміни – продукти життєдіяльності облигатних анаеробів – є коферментами канцерогенезу і здатні потенціювати розвиток неопластичних процесів цервікального епітелію у жінок. Вважається, що при взаємодії мікроби-асоціанти змінюють свої властивості під впливом токсичних речовин або метаболітів життєдіяльності, що виділяються ними. Це викликає певні складнощі як при діагностиці інфекційних уражень урогенітального тракту (непатогномонічна симптоматика), так і при виборі раціональної протимікробної та протипаразитарної терапії.

Розповсюдженість інфекцій, що передаються статевим шляхом настільки значна, що становить загрозу репродуктивному здоров'ю населення. В структурі акушерсько-гінекологічної захворюваності інфекційні процеси жіночих статевих органів, зокрема, вульвовагініти та кольпіти, займають провідне місце і складають 60% загальної інфекційної патології.

З кожним роком кількість хворих на урогенітальний хламідіоз, трихомоніаз, гонорею та мікоплазмоз катастрофічно збільшується. Клінічна картина більшості цих інфекцій стерта, однак наслідки генітальних інфекцій

дуже серйозні. Серед ускладнень інфекцій, що передаються статевим шляхом є такі, як безпліддя, сальпінгоофорит, параметрит, позаматкова вагітність, невиношування вагітності та передчасні пологи, хоріоамніоніт, внутрішньоутробне інфікування плода, передчасне відходження навколоплідних вод, післяпологовий та післяабортний ендометрит тощо. За останні роки частота генітальних інфекцій у вагітних досягла 65-68% і вони мають провідну роль у материнській та перинатальній захворюваності.

Надмірний ріст анаеробних мікроорганізмів, особливо в присутності інфекцій, що передаються статевим шляхом, пов'язаний з утворенням протеолітичних ферментів і поліамінів, що призводить до порушення бар'єрної функції слизової оболонки піхви, підсиленням трансудації та злуценням епітеліальних клітин з наступною реактивацією грибів роду *Candida*.

Таким чином, проблема вибору методики лікування мікст-інфекції зараз є дуже актуальною, пошук найбільш клінічно ефективних і безпечних засобів триває.

У зв'язку з цим нашу увагу привернув протимікробний і антисептичний препарат – «Гінекит» (виробництва Індія), який являє собою набір із чотирьох таблеток. До кожного набору входить:

- (А) 1 таблетка Азитроміцину (червоного кольору, овальної форми, вкрита плівковою оболонкою, містить 1 г азитроміцину;
- (В) 2 таблетки білого кольору, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить 1 г секнідазолу;
- (С) 1 таблетка білого кольору без оболонки. 1 таблетка містить 150 мг флуконазолу.

Комбінований препарат застосовують для лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, спричинені чутливою до дії препарату змішаною мікрофлорою, зокрема, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* та інших збудників бактеріальних вагінозів, вагінітів, цервіцитів, уретритів

тощо (*Gardnerella vaginalis* та інші анаеробні бактерії, *Candida albicans*, *Haemophilus ducreyi*).

Метою нашого дослідження була оптимізація лікування мікст – інфекції у жінок репродуктивного віку.

Матеріали і методи

Для досягнення мети на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, в гінекологічних відділеннях Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини було обстежено 116 жінок репродуктивного віку із мікст-інфекцією. Середній вік обстежених складав від 19 до 40 років. Пацієнтки були рандомізовані на дві групи.

Критеріями виключення з дослідження були: хронічні захворювання нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, імунодефіцитні стани, застосування антибактеріальних препаратів з групи макролідів і азалідів протягом останніх 30 днів, а також наявність сифілісу та гонореї.

В першу групу входили 70 жінок, яким діагностовано вагінальний кольпіт, що спричинений мікст-інфекцією і яким проводилась антибактеріальна терапія комбінованим препаратом, що містить азитроміцин, секнідазол і флуконазол та місцева протизапальна терапія. Таблетки з набору, а саме 1 таблетку (1 г) азитроміцину, 2 таблетки (2 г) секнідазолу, 1 таблетку (150 мг) флуконазолу приймали внутрішньо протягом одного дня в 1, 2, 5, 7, 14 день лікування. Азитроміцин приймали по 1 г одноразово за 1 год до їжі або через 2 год після їжі. Секнідазол приймали одноразово по 2 г під час їжі, аби запобігти його подразнювальній дії на слизову травного тракту. Флуконазол приймали одноразово по 150 мг незалежно від прийому їжі.

Групу порівняння склали 46 жінок з вагінальним кольпітом, спричиненим мікст-інфекцією, яким проводилась комбінована терапія з використанням препарату з групи тетрациклінів 2 рази на добу, протигрибковий препарат, а також місцева протизапальна терапія, курс лікування складав 10 днів.

Всім включеним у дослідження було проведено комплексне обстеження, яке передбачало оцінку їх клінічного стану, збір анамнезу, скарг, зовнішній огляд і огляд в дзеркалах; кольпоскопію, цитологічне, бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження виділень, DUO-тест та ПЛР обстеження на мікоплазми, в т.ч. і на уреapазму, цитологічну діагностику та ПЛР обстеження на хламідійну інфекцію.

Фарбування мазків проводилось за Папенгеймом, Папаніколау, Романовським-Гімзою.

При цитологічному дослідженні при хламідіозі визначається характерний фон мазка; метаплазовані та циліндричні клітини з вираженими дегенеративними змінами, цитоплазма клітин різко вакуолізована, ядра збільшені гіперхромні. Слід відмітити велику кількість елементів хронічного запалення (макрофаги, гістіоцити, фіброцити, фібробласти, лімфоїдні елементи, в т.ч. плазмоцити) (рис.2). Характерно, що в лейкоцитарному інфільтраті наявність лімфоїдних елементів переважає за 15%. Особливою ознакою, що виокремлює зміни характерні для хламідій це – наявність цитоплазматичних включень типу елементарних (ЕТ) та ретикулярних тілець (РТ) (рис.1).

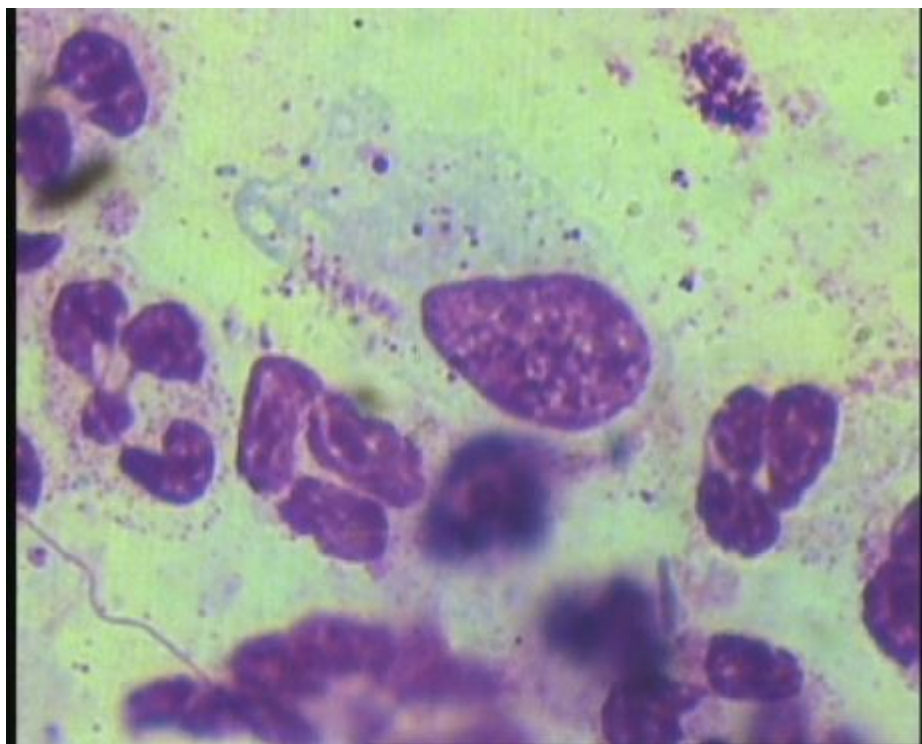


Рис.1 Цитограма. Зміни, характерні для запального процесу, викликаного хламідіями. Візуалізуються внутрішньо цитоплазматичні включення типу ET та PT. Фарбування за Папенгеймом X 1000.

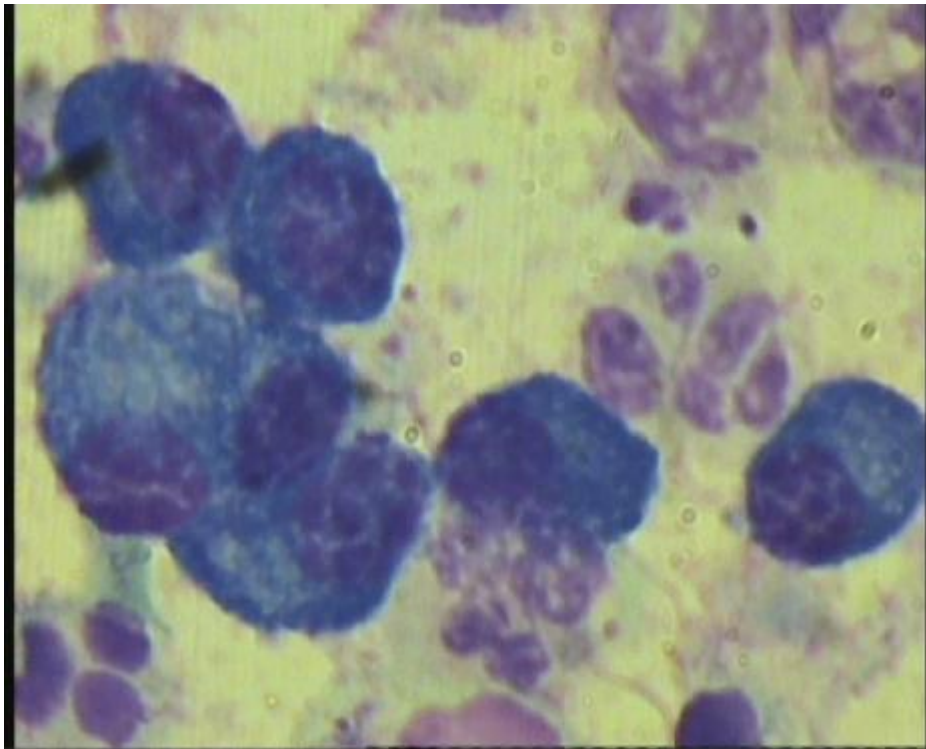


Рис.2 Цитограма. Зміни, характерні для хламідіозу. Візуалізуються на фоні лейкоцитів велика кількість плазмоцитів. Фарбування за Папенгеймом X 1000.

При мікоплазменних інфекціях в цитологічних мазках виявляємо багато лейкоцитів, епітелій з дистрофічними змінами (рис. 3), відсутність лактобактерій, наявність мікоплазмформних бактерій (дуже дрібні грам-негативні бактерії та диплобактерії)(рис.4)

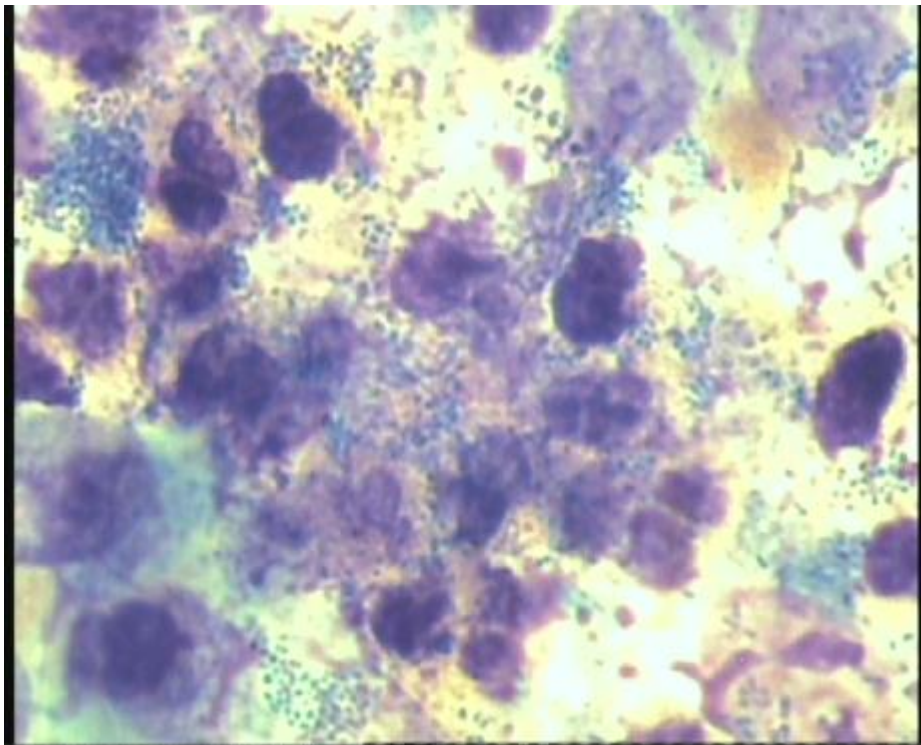


Рис. 3 Цитограма. Зміни, характерні для запального процесу, викликаного мікоплазмозом. Наявність лейкоцитів та епітелію з дистрофічними змінами, велика кількість мікоплазмозомних дрібних бактерій та диплобактерій. Фарбування за Папенгеймом X 600.

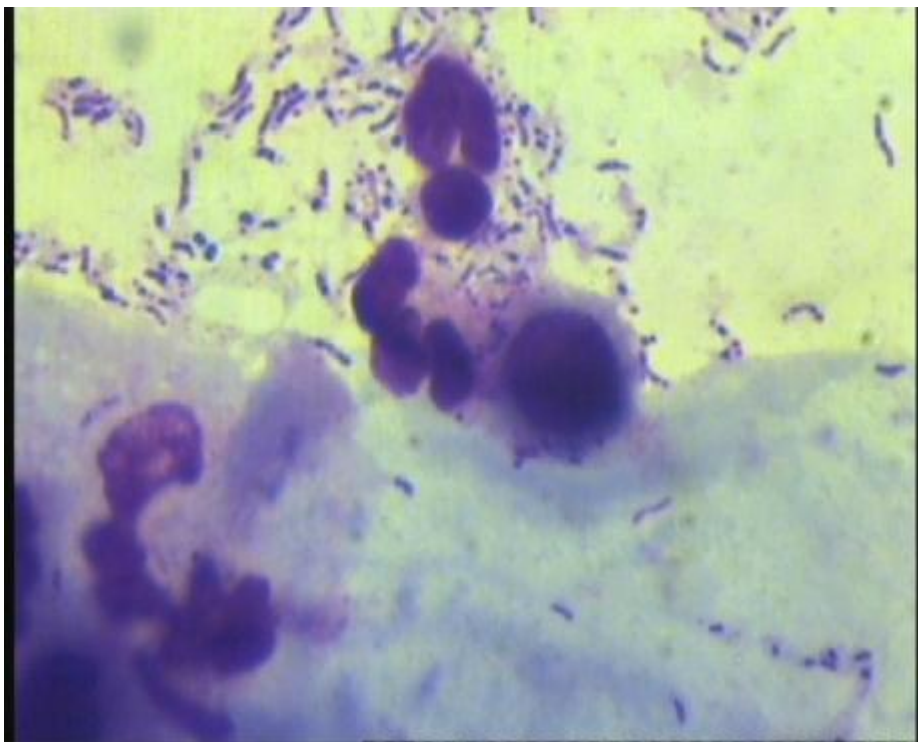


Рис. 4 Цитограма. Зміни, характерні для мікоплазмоза. При імерсійному збільшенні чітко простежується будова мікоплазми

формних бактерій та диплобактерій. Фарбування за Папенгеймом Х 1000.

Результати та їх обговорення

Характеристики клінічної картини хворих в обох групах були однорідними. Частота різноманітних ознак і симптомів вагінального кольпіту на тлі мікст-інфекції (наприклад, рясні виділення, свербіж статевих органів, гіперемія, болючість, печія, набряк статевих органів, набряк слизової піхви тощо) була подібною в усіх жінок (табл. 1).

Таблиця 1

Ступінь вираженості симптомів вагінального кольпіту на тлі мікст-інфекції

Симптоми	Вираженість симптомів							
	Відсутня		Слабка		Помірна		Виражена	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Рясні виділення	2	1,7	6	5,2	48	41,4	60	51,7
Набряк статевих органів	6	5,2	9	7,7	51	44,0	50	43,1
Свербіж статевих органів	3	2,6	8	6,9	55	47,4	50	43,1
Диспареунія	9	7,7	9	7,7	56	48,3	42	36,2
Печія	8	6,9	11	9,5	47	40,5	26	22,4
Гіперемія, набряк слизової піхви	3	2,6	7	6,0	60	51,7	46	39,6

Проведені дослідження, показали, що в мікробному спектрі мікробіоценозу урогенітальних органів хворих із вагінальним кольпітом на тлі мікст-інфекції присутня різноманітна коко-бактеріальна мікрофлора, серед якої є представники патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Під час прийому призначеної терапії жінки основної групи, які брали участь у дослідженні, не пред'являли жодних скарг, пов'язаних з прийомом препарату.

По закінченню лікування відмічалась позитивна тенденція до покращення суб'єктивного та об'єктивного станів, досліджуваних як лікарем, так і пацієнтками основної групи.

Наступним етапом був цитологічний контроль, бактеріоскопічний та бактеріологічний контролі, які проводилися через 7 днів після закінчення лікування, а потім ще раз через 3 місяця у пацієнток основної групи та груп порівняння.

Цитологічний контроль характеризувався відновленням біоценозу, наявністю лактобактерій, відсутністю або малою кількістю лейкоцитів (лімфоцитів і плазмоцитів), бактеріальної та диплобактеріальної мікрофлори, а найголовніше - ми не виявили дегенеративних і дистрофічних змін в епітелії, а також відсутність внутрішньо цитоплазматичних включень, типу ретикулярних і елементарних тілець (рис.5)

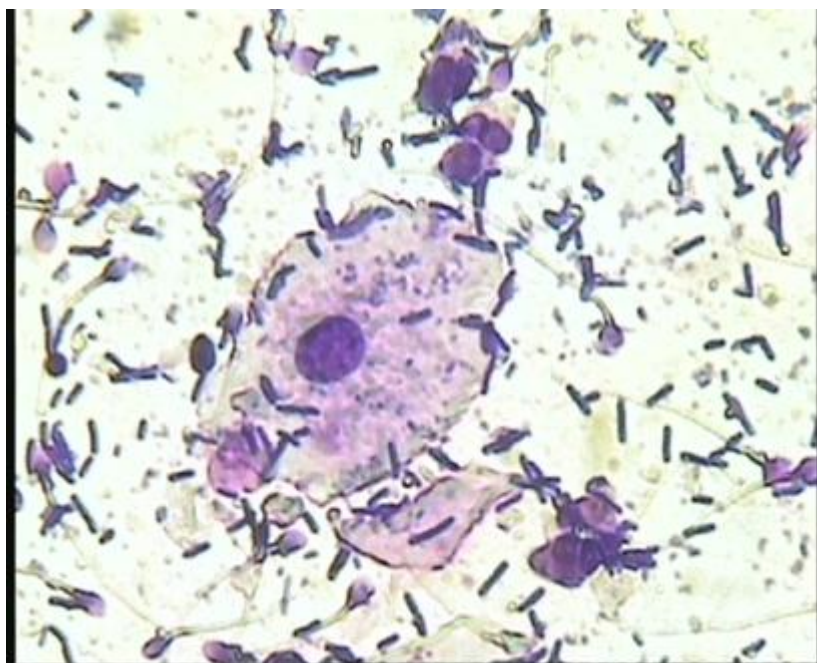


Рис.5 Цитограма після лікування. Візуалізуються велика кількість лактобактерій, поодинокі лейкоцити, відсутність іншої мікрофлори та

хламідійних включень типу РТ і ЕТ в цитоплазмі. Фарбування за Папенгеймом X 1000.

При ПЛР-дослідженні та DUO-тесті після проведення лікування антибактеріальною терапією комбінованим препаратом, що містить азитроміцин, секнідазол і флуконазол та місцевої протизапальної терапії при хламідіозі та мікоплазмозі отримано позитивний результат - у більшості пацієнток був позитивний лікувальний ефект. У двох хворих при ПЛР-діагностиці була виявлена хламідійна інфекція після проведеного лікування, що пояснюється реінфекцією, яку вони отримали під час лікування від партнера, оскільки, хворі не дотримались умов лікування.

Оцінка результатів дослідження у жінок з вагінальним кольпітом, яким проводилась антибактеріальна терапія комбінованим препаратом, що містить азитроміцин, секнідазол і флуконазол та місцева протизапальна терапія та іншої групи жінок, яким проводилась комбінована терапія з використанням препарату з групи тетрациклінів 2 рази на добу, протигрибковий препарат, а також місцева протизапальна терапія, проводилась за клінічними ознаками та лабораторними показниками. Ці дані показані в таб.2-5.

Таблиця 2

Результати лікування жінок основної групи до та після лікування

Клінічні показники				
Показники	До лікування n=70		Після лікування n=70	
	абс.	%	абс.	%
Рясні виділення	66	94,3±1,64*	-	-
Набряк статевих органів	61	87,1±2,20*	-	-
Свербіж статевих органів	67	95,7±1,47*	2	2,8±0,03*

Диспареунія	56	80,0±0,97*	6	8,5±0,18*
Печія	62	88,5±2,13*	2	2,8±0,03*
Гіперемія слизової оболонки піхви	64	91,4±0,54*	-	-

*Примечание: $p < 0,05$

Таблиця 3

Результати лікування жінок групи порівняння

Клінічні показники				
Показники	До лікування n=46		Після лікування n=46	
	абс.	%	абс.	%
Рясні виділення	46	100,0	5	10,9±0,39*
Набряк статевих органів	42	91,3±2,93*	1	2,1±0,03*
Свербіж статевих органів	44	95,6±2,24*	3	6,5±0,18*
Диспареунія	41	89,1±3,16*	8	17,4±0,75*
Печія	38	82,6±3,60*	4	8,6±0,06*
Гіперемія слизової оболонки піхви	46	100,0	2	4,2±0,09*

*Примечание: $p < 0,05$

Таблиця 4

Ефективність лікування мікст-інфекції у жінок основної групи

	До лікування	Після лікування
--	--------------	-----------------

Збудник	n=70		n=70	
	Абс.	%	Абс.	%
Mycoplasma hominis	28	40,0±1,48*	-	-
Ureaplasma urealyticum	34	48,6±1,83*	1	1,42±1,26*
Chlamidia trachomatis	18	25,7±0,85*	1	1,42±1,26*

***Примечание: p<0,05**

Таблиця 5

Ефективність лікування мікст-інфекції у жінок групи порівняння

Збудник	До лікування n=46		Після лікування n=46	
	Абс.	%	Абс.	%
Mycoplasma hominis	19	41,3±2,32*	1	2,1±0,03*
Ureaplasma urealyticum	26	56,5±1,58*	2	4,2±0,09*
Chlamidia trachomatis	13	28,3±1,45*	-	-

***Примечание: p<0,05**

Результати даних досліджень доводять достовірну ефективність препарату, що містить азитроміцин, секнідазол і флуконазол в лікуванні вагінального кольпіту у жінок репродуктивного віку на тлі мікст-інфекції у порівнянні з препаратом, з групи тетрациклінів.

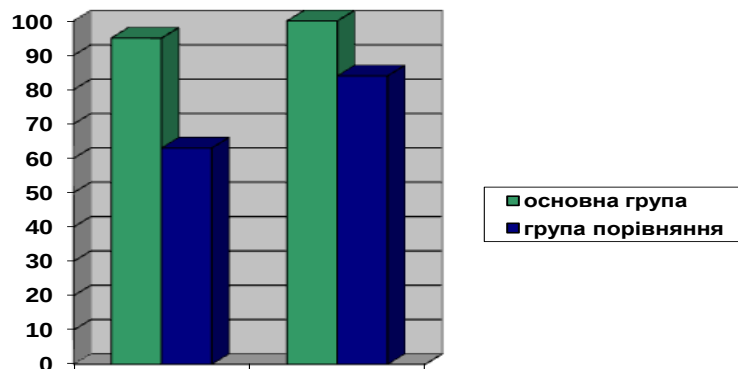


Рис. 5 Результати ефективності та переносимості проведеної терапії

Висновки:

Отримані результати показали більш високу ефективність застосування препарату, що містить азитроміцин, секнідазол і флуконазол в комплексній терапії у жінок, що страждають на вагінальний кольпіт на тлі мікст-інфекції в порівнянні з лікуванням препаратом, з групи тетрациклінів.

Зручність використання, безпечність та добра переносимість препарату забезпечує високу комплаєнтність хворими рекомендованим режимом терапії.

Результати даних клінічних досліджень дозволяють рекомендувати препарат Гінекит для лікування жінок з вагінальним кольпітом на тлі мікст-інфекцій до застосування в широкій клінічній практиці акушерів-гінекологів.

Список використаних джерел

1. Грищенко О.В., Дудко В.Л., Лахно И.В., Дудко Л.В., Сторчак А.В. Актуальные вопросы экологии и лечения вагинального кандидоза: Методологические рекомендации. Харьков: ХМАПО; 2005: С. 37.
2. Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н и др. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2004;6(2):201-3.
3. Кисина В. И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения// ИППП. – 2001. – № 6.
4. Квітка Н.В., Перемот С.Д., Смілянська М.В. Проблема внутрішньоклітинних інфекцій в етіології запальних гінекологічних захворювань // Annals of Mechnicov Institute -2008 - N 1.
5. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. М., 2003, С.33-39.
6. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Жуманова Е.Н. Вульвовагинальная инфекция. Ж. Трудный пациент. 2004, № 5, С. 15-19.
7. Панкратов В.В. Роль комбинации системного и местного лечения при трихомониазе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003, Т.2, №2, С.85-88.
8. Писарева С.П., Воробйова Л.І. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок, інфікованих мікоплазмами та уреоплазмами // Тези наук.-практ. Конференції “Сучасні проблеми перинатальних інфекцій у вагітних та новонароджених” - Київ, 2008.
9. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза. Русский медицинский журнал. 2002, Т. 10, № 18, С. 795-797.
10. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии –М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 352.

11. Резниченко Г. И. Рациональная терапия вульвовагинитов смешанной этиологии и профилактика рецидивов // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2005. – № 1.
12. Рюмин Д.В., Шашлова Т.А. К вопросу о лечении смешанной хламидийно-мико-уреаплазменной урогенитальной инфекции. Вестн. последипл. мед. образ. 2009; 3—4:49—50.
13. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология // М.: 2006 - С.516.
14. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов, Методическое пособие. М., 2002, С. 22-29.
15. Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Флакс Г.А. Современный метод лечения генитальных инфекций // АГ-инфо - 2006 - №1.
16. Тихомиров А. Л., Юдаев В. Н., Лубнин Д. М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // Рус. мед. журнал. – 2003. – Том 11, № 1.
17. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методические рекомендации. М.,2005, С. 15-23.
18. Яглов В.В., Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза в практике врача-гинеколога. Гинекология.2007; 9 (3).
19. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, I. J of STD, 4-2002.
20. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., et al. Genital Infections and endometritis. Obstet Gynecol 2002, Sep; 100 (3): 456-63.