

Профілактика і лікування періопераційних кандидозних уражень у гінекологічній практиці

В.І. Пирогова, С.І. Литвинюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Розглядаються механізми ураження, методи діагностики, лікування та профілактики кандидозних вульвовагінітів у жінок. Показано, що клінічна ефективність у разі застосування схеми періопераційного призначення Поліжинаксу хворим жінкам досягла 100% випадків, при виключно післяопераційному введенні препарату цей показник становив 91,7%, тоді як відсутність профілактичних заходів призвела до переходу кандидозності у клінічну форму вульвовагінального кандидозу (ВВК) у 53,3% пацієток, а також до загострення рецидивуючого ВВК — у 90%.

Ключові слова: жінки, вульвовагінальний кандидоз, ефективність терапії, профілактика, Поліжинакс.

Вступ

Сьогодні у світі спостерігається зростання частоти виявлення вагінальних інфекцій, які посідають провідне місце в структурі акушерсько-гінекологічної захворюваності. Поряд із цим, однією з найбільш частих причин звернення жінок до гінеколога є генітальні ураження, обумовлені дріжджеподібними грибами [1, 3, 9]. Грибкові захворювання відомі ще з часів античності. Гриби належать до еукаріотних мікроорганізмів рослинного походження. Крім високого рівня клітинної організації, мікроорганізми цієї групи характеризуються морфологічною різноманітністю, складним життєвим циклом, статевими і безстатевими циклами розмноження. Більшість грибів є мешканцями різних природних субстратів навколишнього середовища, що вільно живуть, і лише небагато з них можуть виступати як збудники інфекційних захворювань, притаманних людині [1, 8]. До теперішнього часу описано понад 100 біологічних видів дріжджеподібних грибів, серед яких найбільш частим збудником ВВК (85–90% випадків) є *Candida albicans*. Серед інших видів грибів роду *Candida* клінічне значення мають *C. glabrata* (5–10%), *C. tropicalis* (3–5%), *C. parapsilosis* (3–5%), *C. krusei* (1–3%), а також *C. pseudotropicalis* і *Saccharomyces cerevisiae*.

Дріжджеподібні гриби є комменсалами, які формують нормальну аутофлору, та сапрофітами, які колонізують шкірні покриви і слизові у 15–40% здорових людей, а у 80% хворих виявляються на тлі різноманітної патології [12]. За зведеними даними, безсимптомне носійство грибів роду *Candida* виявляються у кишечнику у 20–50% здорових людей, на слизових порожнини рота — у 20–60%, в піхві — у 15–20% невагітних жінок, при цьому дріжджеподібні гриби визначаються в невеликих кількостях — менше 10³ КУО/мл [10, 13]. Кандидозний вульвовагініт реєструють хоча б один раз протягом життя майже у 75% жінок, причому у кожної третьої хворої вульвовагініт рецидивує [2]. Практика показує, що внаслідок контакту грибів роду *Candida* і слизових оболонок форму-

ється транзиторне кандидоносійство, що не вимагає призначення антифунгіальної терапії. За даними наукової літератури, урогенітальний кандидоз складає від 48 до 55% випадків від загальної кількості захворювань в структурі інфекційної патології нижнього відділу геніталій [1, 4]. Виникнення вульвовагінального кандидозу (ВВК) може бути обумовлене захворюваннями шлунково-кишкового тракту, анемією, патологією ендокринної та нервової систем, соматичними захворюваннями, а також негативним впливом екологічних чинників навколишнього середовища, широким використанням хімічних засобів, нераціональним застосуванням різних медикаментів та інших засобів, що негативно відбивається на стані імунної системи.

При змінах у неспецифічній та специфічній ланках резистентності на місцевому і системному рівнях макроорганізму може відбуватися інтенсивне розмноження грибів і стійка колонізація слизових оболонок [6]. При ВВК інфекційний процес найчастіше локалізується в поверхневих шарах епітелія піхви. У розвитку кандидозного вульвовагініту можна вирізнити такі етапи: прикріплення грибів до поверхні слизової оболонки з її колонізацією (адгезія); потрапляння їх в епітелій (інвазія); подолання епітеліального бар'єру слизової оболонки, тканинних і клітинних захисних механізмів; проникнення в сполучну тканину власної пластинки та судини з можливою, за відповідних умов, гематогенною дисемінацією та подальшим ураженням різних органів і систем [1, 14].

Для вибору лікувальної тактики принципово важливо розрізнити два варіанти ураження слизових оболонок: з інвазією *Candida spp.* та без такої. Інвазивний ВВК характеризується розвитком фібринозного запалення слизових оболонок (у типових випадках — із так званою молочницею) та виявленням при морфологічних дослідженнях мазків і біоптатів псевдоміцелія і дріжджових клітин, що брунькуються.

Крім того, в зарубіжній літературі часто використовують терміни «ускладнений» та «вторинний» ВВК, до яких відносять як хронічні, так і нетипові за клінічними проявами форми захворювання, що виникають на тлі складних обтяжуючих станів (цукровий діабет, імунодефіцит), або інфекцій, що розвиваються на тлі існуючого неінфекційного ураження статевих органів [1, 2, 12, 14].

Вирізняють гостру (свіжу або спорадичну) та хронічну форми ВВК, при цьому гостра форма триває не більше 2-х місяців. Рецидивуючий ВВК розглядається як особливий варіант перебігу хронічної форми захворювання [8, 12]. У таких випадках рецидиви ВВК характеризуються не лише повторною появою симптомів захворювання, а і частим (4 і більше епізодів протягом року) їх виникненням, що чергується з неманіфестними періодами, протягом яких у піхві можуть виявлятися *Candida spp.*, або відсутністю грибів у найближчі після проведеного курсу лікуван-

ня терміни. Іншим, більш складним варіантом перебігу хронічної форми ВВК є персистуюча форма, коли симптоми з різною інтенсивністю зберігаються постійно, стихаючи лише після проведеного лікування [14].

Однією з основних особливостей перебігу генітально-го кандидозу, яку необхідно враховувати при виборі лікувальної тактики, є його часте поєднання з бактерійною умовно-патогенною флорою за наявності високої ферментативної і літичної активності, що створює сприятливі умови для потрапляння грибів в тканини [1]. Залежно від стану мікробіоценозу піхви можна виділити наступні форми кандидозної інфекції геніталій [4, 7, 11, 13]:

- безсимптомне кандидоносійство, при якому відсутні клінічні прояви захворювання, а дріжджеподібні гриби виявляються в низьких титрах (менше 10^4 КУО/мл), при цьому в складі асоціантів вагінального мікроценозу домінують лактобацили;
- кандидоз з клінічно вираженою картиною захворювання, коли гриби виступають у ролі монозбудника, при цьому у вагінальному мікробіоценозі у високих титрах присутні гриби роду *Candida* (10^4 КУО/мл і більше) та лактобацили (10^6 КУО/мл і більше) за відсутності діагностично значущих титрів інших умовно-патогенних збудників;
- поєднання ВВК і бактеріального вагінозу, коли в полімікробних асоціаціях у якості збудників захворювання виступають дріжджеподібні гриби, що визначаються у високих титрах (10^4 КУО/мл і більше) за умов великої кількості облігатних анаеробних бактерій (10^7 КУО/мл і більше) та гарднерел на тлі різкого зменшення кількості або повної відсутності лактобацил.

Спектр клінічних проявів ВВК обумовлений різними чинниками, зокрема видовою приналежністю дріжджеподібних грибів. Клінічна картина вульвовагінозного кандидозу, зазвичай, характеризується появою ярих або помірних сироподібних виділень із статевих шляхів, свербінням, печією, подразненням в області зовнішніх статевих органів, посиленням свербіння під час сну, після водних процедур або статевого акту, неприємним запахом, що стає більш вираженим після статевих контактів [1, 2, 6].

Діагностика ВВК ґрунтується на клінічних симптомах захворювання та даних об'єктивного обстеження. Необхідно зауважити, що серед лабораторних методів пріоритетним має бути бактеріологічний, що дозволяє не тільки встановити видову приналежність збудника, але й визначити його здатність до спороутворення. Мікроскопія вагінального мазка, забарвленого по Граму, дає можливість визначити і оцінити супутню грибом мікрофлору, від чого залежить вибір адекватної етіотропної терапії [6].

Сьогодні завдяки розширенню та оновленню відомостей щодо етіології, епідеміології й патогенезу ВВК постійно вносяться корективи до терапевтичних підходів супроводу пацієнток із ВВК.

Препарати для лікування ВВК повинні мати широкий спектр дії; вибірково володіти протигрибковим (фунгіцидним або фунгістатичним) ефектом; мати мінімальну резистентність до збудників; характеризуватися хорошою сумісністю з препаратами інших фармакологічних груп; бути нетоксичними (навіть у разі тривалого застосування); проявляти терапевтичні властивості протягом тривалого часу; бути економічно доступними для пересічних осіб.

Схема терапії має добиратися індивідуально для кожної конкретної пацієнтки, тим більше, що ВВК нерідко

поєднується з іншими захворюваннями статеві сфери. Слід мати на увазі, що у частини хворих на ВВК відмічається тенденція до рецидивування, невідляччись на проведений курс терапії. Для попередження таких ситуацій необхідно дотримуватися низки умов, а саме: продовжувати тривалість курсу лікування, застосовувати профілактичну терапію після загострення захворювання, проводити обов'язкову корекцію супутніх станів тощо.

Існує безліч препаратів і схем лікування урогенітального кандидозу у жінок. Проте поки немає єдиного препарату, який би відповідав усім вимогам і мав стовідсоткову ефективність. Сьогодні для лікування таких пацієнток часто застосовуються місцеві антимікотики у вигляді свічок, вагінальних таблеток і кремів. Поряд із цим, одним із сучасних методів вважається використання в терапії комбінованих протигрибкових препаратів, таких як Поліжинакс, Кліон Д, Пімафукогорт, Тержинан.

Поліжинакс є комбінованим препаратом у вигляді вагінальних капсул, які містять два бактерицидні антибіотики — поліміксин В і сульфат неоміцину, протигрибковий препарат ністатин і гель, що містить диметилполісилоксан. Неоміцину сульфат — це комплекс антибіотиків неоміцину А, В і С, що утворюються в процесі життєдіяльності променистого грибка актиноміцету *Streptomyces fradiae* або споріднених йому мікроорганізмів. Перевагою цього антибіотика є широкий спектр бактерицидної дії на грам-позитивну флору (стафілококи, стрептококи, кишкову паличку, протей) та сповільнене набуття мікробної резистентності.

Сульфат поліміксину В — це поліпептидний антибіотик групи поліміксинів, високоефективний відносно грам-негативних мікроорганізмів (включаючи синьогнійну паличку), при місцевому застосуванні практично не всмоктується. Стійкість і підвищена чутливість до поліміксину відмічаються нечасто.

Ністатин — протигрибковий препарат поліенової групи, що продукується актиноміцетом *Streptomyces noerisei*, активний відносно дріжджеподібних грибів роду *Candida*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus* (протигрибкова активність ністатину була визначена у 1954 р.).

Гель, що містить диметилполісилоксан, крім здатності створювати певну оболонку, проявляє місцеву проти-запальну, десенсибілізуючу, протисвербіжну та пенетраційну дію.

Метою роботи було визначення ефективності застосування препарату Поліжинакс у профілактиці ВВК у хворих із гінекологічною патологією при проведенні оперативних втручань.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження було залучено 74 жінки віком від 27 до 46 років, які готувались до проведення планового оперативного втручання з приводу доброякісних проліферативних захворювань статевих органів. Хворі були розподілені на 3 клінічні групи залежно від анамнестичних вказівок на наявність епізодів ВВК протягом останнього року. В середньому впродовж одного року у них реєструвалося $4,3 \pm 0,6$ епізодів захворювання. Однією з умов включення у дослідження була відсутність супутніх інфекцій, що передаються статевим шляхом, а також тяжкої соматичної патології.

Протипоказанням до включення у дослідження були проведення місцевої або загальної антибактеріальної терапії з приводу будь-яких захворювань протягом 7-ми передуючих початку наукової роботи днів, виявлення підвищеної чутливості до одного з компонентів Поліжинаксу.

Усі пацієнтки були розподілені на 4 групи. До I групи було зараховано 24 хворих з вказівками на перенесені протягом останнього року епізоди рецидивуючого ВВК, яким у післяопераційному періоді був призначений препарат Поліжинакс (по 1 вагінальній капсулі на ніч протягом 6-ти днів). У II групу увійшло 25 пацієнток з аналогічним анамнезом, які отримували передопераційну підготовку препаратом Поліжинакс (по 1 вагінальній капсулі на ніч протягом 6-ти днів до оперативного втручання та відповідні дози у післяопераційний період). До III групи було включено 15 жінок, у яких в анамнезі не було епізодів ВВК, проте при обстеженні діагностовано безсимптомне кандидозостійство. Четверту групу склали 10 хворих жінок з рецидивуючим ВВК. Під час дослідження пацієнтки III і IV груп Поліжинакс та інші антимікотики у післяопераційному періоді не отримували.

Усі хворі пройшли загальне клініко-лабораторне обстеження. До початку дослідження, через 10, 30 і 60 днів після оперативного втручання проводилось бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження вагінальних виділень, аналізувався перебіг післяопераційного періоду. Супровід післяопераційного періоду у жінок усіх груп спостереження не мав будь-яких відмінностей. Антибіотикопрофілактика проводилась інтраопераційно шляхом введення 2,0 г цефтріаксону (довенно, крапельно).

Результати досліджень та їх обговорення

Мікробіологічне дослідження вагінальних виділень до початку застосування Поліжинаксу показало, що на момент включення у дослідження безсимптомне кандидозостійство відмічалось у всіх хворих III групи, при цьому *Candida alb.* виявлялись у титрі 10^2 КУО/мл, лактобацили — 10^8 КУО/мл, у складі асоціантів вагінального мікроценозу виступали *Staph. Epidermidis* та *E. Coli* у титрі 10^2 КУО/мл.

Незважаючи на те, що у всіх хворих I, II і IV груп анамнез щодо ВВК був обтяженим, на момент включення у дослідження клінічні прояви захворювання були відсутніми, однак у піхвових виділеннях було виявлено більшу кількість дріжджеподібних грибів (10^4 – 10^5 КУО/мл), меншу кількість лактобацил та більш виражену бактеріальну контамінацію слизових тканин умовно-патогенною флорою.

При спостереженні протягом 7-ми діб післяопераційного періоду було встановлено, що у 8 (53,3%) хворих III групи і у 90% — IV групи з'явилися клінічні та мікробіологічні ознаки ВВК. Поряд із цим, у пацієнток, які отримували передопераційну підготовку Поліжинаксом

(II група), незважаючи на операційну травму, наявність анемії легкого та середнього ступенів і загострень ВВК не спостерігалось, а мікробіологічні характеристики вагінальних мазків у жінок цієї групи відповідали картині безсимптомного кандидозостійства.

Однак необхідно відмітити, що у 2 (8,3%) хворих I групи на 4-ту добу післяопераційного періоду спостерігалися клінічні прояви ВВК, а у вагінальних мазках відмічалось підвищення титрів *Candida* (до 10^6 КУО/мл) з появою вегетуючих форм дріжджових грибів.

Загальний перебіг післяопераційного періоду був найбільш сприятливим у хворих II групи, де у пацієнток не було зареєстровано випадків підвищення температури тіла, а нормалізація показників загального аналізу крові спостерігалася, починаючи з 3-ї доби після проведення операції. Водночас, у хворих III і IV групи відмічався резорбтивний субфебрилітет (в середньому — протягом $3,5 \pm 0,6$ днів), а також помірний зсув лейкоцитарної формули.

Слід зазначити, що в жодній групі спостереження не було зареєстровано побічних ефектів при застосуванні Поліжинаксу.

Таким чином, показники клінічної ефективності при застосуванні схеми періопераційного призначення Поліжинаксу склали 100% випадків, при виключно післяопераційному введенні препарату цей показник становив 91,7%, тоді як відсутність профілактичних заходів призвела до переходу кандидозостійства у клінічну форму ВВК у 53,3% пацієнток, а також загострення рецидивуючого ВВК — у 90%.

Висновки

1. У пацієнток із рецидивуючим ВВК найбільш ефективним методом попередження випадків загострення захворювання при оперативному лікуванні є застосування схеми періопераційного застосування комбінованого антимікотичного засобу Поліжинакс.

2. Призначення тільки у післяопераційному періоді місцевих антимікотиків не попереджає загострення ВВК у 8,3% хворих.

3. Наявність в анамнезі епізодів ВВК вимагає проведення періопераційних заходів щодо профілактики виникнення рецидивів захворювання.

4. Отримані результати свідчать про можливість широкого застосування Поліжинаксу у схемах до- та післяопераційного супроводу гінекологічних хворих, оскільки цей препарат поєднує такі якості, як ефективність і високий рівень безпеки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. — Н. Новгород, 2001. — 416 с.
2. Вагинальный кандидоз / Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р. и др. — М., 1997. — 40 с.
3. Куцинский М.Г. Урогенитальный кандидоз (этиология и эпидемиология, особенности патогенеза и клинического течения, современные методы диагностики и терапии) // Дерматология. Косметология. Сексопатология. — 2002. — Ч. 2., № 1–2. — С. 29–33.
4. Куцинский М.Г., Мельникова С.К. Урогенитальный кандидоз (этиология и эпидемиология, особенности патогенеза и клинического течения, современные методы диагностики и терапии) // Дерматология. Косметология. Сексопатология. — 2001. — Ч. 1, № 2–3. — С. 11–16.
5. Ломоносов К.М., Иванов Л. Применение Полижинакса в комплексной терапии инфекций, передающихся половым путем, у женщин // Рос. журн. кож. и вен. болезней. — 2001. — № 3. — С. 48–50.
6. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. — М., 2001. — 472 с.
7. Серов В.Н. Лечение неспецифических бактериальных и грибковых кольпитов Полижинаксом // Вест. рос. Асс. акушеров-гинекологов. — 2001. — № 1. — С. 64–67.
8. Суколин Г.И. Кандидоз гениталий: болезнь, передаваемая половым путем? // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1997. — № 3. — С. 39–41.

9. Тютюник В.Л. Вагинальный кандидоз у беременных: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Фарматека. — 2003. — № 11 (74). — С. 62–65.
 10. Что такое нормальная влагалищная микрофлора? / Пристли Д.Ф., Джонс В.М., Драг Д. и др. // ЗППП. — 1997. — № 4. — С. 12–18.
 11. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis / Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y. et al. // Chemotherapy. — 1998. — V. 44, № 5. — P. 364–368.

12. Elliott K.A. Managing patients with vulvovaginal candidiasis / Women's health care group, Overland Park, Kan., USA // Nurse Pract. — 1998. — V. 23, № 3. — P. 44–53.
 13. Mardh P.A. The vaginal ecosystem // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — V. 165, № 4 (pt. 2). — P. 1163–1168.
 14. Sobel J.D. Vulvovaginitis — when Candida becomes a problem // Dermatol. Clin. — 1998. — V. 16. — P. 763–768.

Профилактика и лечение периоперационных кандидозных поражений в гинекологической практике

В.И. Пирогова, С.И. Литвинюк

Резюме. В статье рассматриваются механизмы развития, методы диагностики, лечения и профилактики кандидозных вульвовагинитов у женщин. Показано, что клиническая эффективность при использовании схемы периоперативного назначения Полижинакса больным женщинам достигла 100% случаев, при исключительно послеоперационном введении препарата этот показатель составил 91,7%, тогда как отсутствие профилактических мероприятий привело к переходу кандидоносительства в клиническую форму вульвовагинального кандидоза (ВВК) у 53,3% пациенток, а также к обострению рецидивирующего ВВК — у 98%.

Ключевые слова: женщины, вульвовагинальный кандидоз, эффективность терапии, профилактика, Полижинакс.