

# Особенности функционального stanu слизистой оболочки пихви та шийки матки за умов мікст-інфекції

**В.О. Бенюк, О.А. Щерба**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Проблема збільшення частоти запальних процесів жіночих статевих органів та інфекцій, які передаються статевим шляхом, є актуальною протягом останніх років. За даними досліджень, проведених в останні роки, уrogenітальні інфекції майже завжди полімікробні. Представлені результати вивчення функціональних властивостей клітин плоского епітелію пихви і шийки матки і впровадження методів комплексної терапії хламідійно-кандидозних цервіковагінітів. Показано, що патогенетично обґрунтованим є застосування препаратів місцевої дії – Макмірор комплекс і Тантум Роза®.

**Ключові слова:** слизова оболонка пихви, запальні процеси, мікст-інфекції, Макмірор, Тантум Роза®.

Проблема зростання частоти запальних захворювань жіночих статевих органів та інфекцій, що передаються статевим шляхом (ППШ), є актуальною протягом останніх років. Їх значущість зумовлена тим, що всі ці захворювання вражають органи і тканини, що стосуються репродуктивної функції [1, 3]. Частота інфекційно-запальних захворювань статевих органів на сучасному етапі складає від 30% до 80% в структурі гінекологічної захворюваності і не має тенденції до зниження.

Як свідчать результати досліджень, проведених в останні роки, уrogenітальні інфекції майже завжди полімікробні, внаслідок чого втрачається їхня специфічність [3, 4]. За сучасними уявленнями, змішана інфекція – це патологічний процес, зумовлений двома і більше мікроорганізмами з єдиним патогенезом, у розвиток якого робить свій внесок кожний з інфекційних агентів. Мікст-інфекція – це не просто сума дії двох мікроорганізмів, а результат їх складної взаємодії з можливим включенням у процес сапрофітної автофлори. При цій складній взаємодії формуються нові мікробіоценози, в яких відбувається селекція персистивних штамів, наслідком чого є хронізація інфекції [3].

За останнє десятиріччя зросла частота кандидозного вульвовагініту, що складає 30–45% [5]. Останнім часом з'явилися стерті та атипичні форми захворювання, а також хронічні, рецидивні, резистентні до терапії [2,7].

Ураження вульвовагінальної ділянки є поширеними і доступними для діагностики на основі клінічних проявів. Проте характер перебігу хронічної хламідійно-грибкової інфекції статевих органів, резистентність до традиційного лікування, імунозалежність зумовлюють необхідність досконалого вивчення цієї проблеми [2, 3, 10]. У зв'язку з цим, сучасне й адекватне призначення лікування хламідійно-грибкової інфекції у жінок репродуктивного віку є актуальною проблемою сучасної медицини.

На сьогодні для лікування цервіковагінітів рекомендується використовувати різні антимікотичні препарати як системної, так і місцевої дії. Встановлено, що викори-

стання препаратів локальної дії за своєю ефективністю не поступається препаратам системної дії. Перевагою місцевого способу введення є швидке створення високих терапевтичних концентрацій препарату в ділянці ураження й значно зменшує ризик розвитку побічних реакцій [7,10]. Патогенетично обґрунтованими препаратами локальної дії є Макмірор Комплекс і Тантум-Роза. Макмірор Комплекс – комплексний препарат для місцевого застосування в гінекології, дія якого зумовлена ефектами компонентів ніфурателю і ністатину. Має широкий спектр протипротозойної, протимікробної та протигрибкової дії [13].

Ніфуратель – похідне нітрофурану, проявляє сильну трихомонацидну дію, що подібна до дії метронідазолу, але більш сильніша. Ніфуратель також ефективний по відношенню до *Gardnerella v.*, анаеробів, *Chlamidia tr.*, *Mycoplasma spp.*, а також грампозитивних та грамнегативних бактерій. Чинить виражену антимікотичну дію на всі види штамів грибів, що спричинюють вульвовагініти. Ніфуратель впливає на ферментативні процеси, від яких залежить ріст мікроорганізмів Ністатин здатний змінювати проникність грибкової мембрани і впливати на широкий спектр грибів, навіть при низьких дозах. Його дія *in vitro* дозозалежна. Сам по собі ністатин, навіть у достовірних фунгіцидних концентраціях, не володіє бактерицидним або бактериостатичну дію [13–15].

Комбінація двох діючих речовин *in vivo* і *in vivo* справляє синергічну дію проти грибів, при цьому антипротозойний і антибактеріальний ефекти ніфурателю так само посилюються [16].

Ефективність і низька токсичність препарату дозволяють використовувати його у клінічній практиці, особливо при місцевому застосуванні. Застосування препарату запобігає рецидивам, які можуть виникнути після удаваного одужання від первинних інфекцій.

При застосуванні Макмірор Комплексу в міру усунення патогенної флори спостерігається зростання лакто- і біфідумбактерій і відновлення нормоценозу пихви і нормального рівня кислотності пихвового середовища. Відновлення фізіологічного захисного механізму (кисле середовище пихви) зумовлює швидке одужання і низький відсоток рецидивів захворювання [11].

Випускається у формі вагінальних капсул (1 вагінальна капсула містить ніфурателю 500 мг, ністатину 200 000 ОД).

Тантум Роза® (Виробник Анжеліні Франческо – А.К.Р.А.Ф. – С.п.А., Італія) (флакони з 0,1% вагінальним розчином по 140 мл. Діюча речовина – бензидаміну гідрохлорид. Бензидамін належить до групи індозолів та є нестероїдним протизапальним препаратом з антибактеріальною дією (для місцевого застосування) [16]. Механізм дії препарату пов'язаний із стабілізацією клітин-

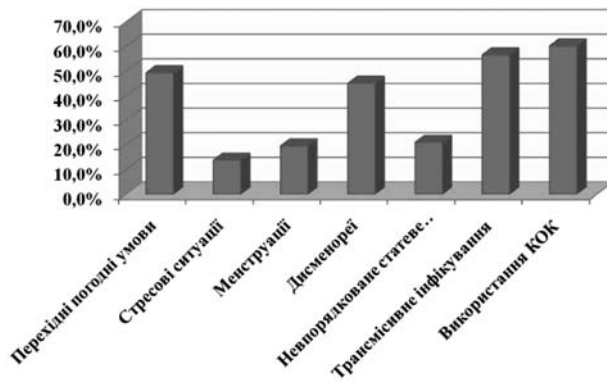
них мембран та пригніченням синтезу прозапальних цитокінів. Препарат діє як антибактеріальний, протизапальний, антиексудативний та анальгезивний засіб, ефективно впливає на симптоми запалення, інгібує синтез прозапальних цитокінів – швидко усуває біль, свербіж, печіння [17]. Застосування препарату Тантум Роза® призводить до швидкого зникнення клінічних симптомів та покращання якості життя у жінок з мікст-інфекцією статевих органів [19]. Бензидамін діє як антибактеріальний засіб за рахунок швидкого проникнення крізь мембрани мікроорганізмів з подальшим ушкодженням клітинних структур, порушенням метаболічних процесів та лізисом клітини. Тантум Роза® має широкий спектр антибактеріальної дії: Gardnerella vaginalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus faecalis, Candida albicans, Candida glabrata, Bacillus fragilis, Peptostreptococcus magnus. Разом із цим, він не пригнічує фізіологічну флору [17, 18]. Гістопротекторна активність препарату підвищує резистентність епітелію до патогенної дії і сприяє рубцюванню та швидкому загоєнню ерозивних та ерозивно-виразкових ушкоджень у ділянці зівя та шийки матки [19].

**Мета роботи:** вивчення функціональних властивостей клітин плоского епітелію піхви та шийки матки та впровадження методу комплексної терапії хламідійно-кандидозних цервіковагінітів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне клініко-лабораторне дослідження 138 жінок репродуктивного віку з клінічними проявами і мікробіологічно підтвердженим діагнозом хламідійно-кандидозного цервіковагініту, які (згідно з протоколом) відповідали критеріям включення. Верифікацію діагнозу здійснювали на основі анамнезу, клінічних даних й результатів комплексного лабораторного обстеження. З дослідження були виключені жінки з гострими та хронічними захворюваннями малого таза (в стадії загострення); хворі з ІПСШ; з індивідуальною непереносимістю компонентів препарату. Усім хворим з ХКМІ були проведені загальноклінічні, цитологічні, бактеріоскопічні і бактеріологічні методи дослідження, ІФА, ПЛР, імунологічні дослідження.

Для визначення ступеня ураження клітин слизової оболонки піхви і шийки матки був використаний метод визначення електрокінетичної активності клітин плоско-



Мал. 1. Провокувальні чинники рецидивів ХКМІ, n=138 (%)

го епітелію піхви, який проведений за методикою В.І. Шахбазова (1986) в нашій модифікації (2010).

Хворі з хламідійно-кандидозною мікст-інфекцією (ХКМІ) рандомізовані на 2 групи – (I) основну та (II) групу порівняння, ідентичні за віком, ступенем вираженості і тривалістю запального процесу. Вік пацієнток становив від 18 до 45 років.

З метою лікування гострих проявів інфекції і профілактики можливих рецидивів нами призначено пацієнткам I групи (72 пацієнтки) антибіотик групи макролідів (азимед); імуномодулятор (нуклеїнат).

Місцеве лікування включало оброблення вульви і піхви антисептичним та дезінфекційним розчином Тантум Роза® (Виробник Анжеліні Франческо – А.К.Р.А.Ф. – С.п.А., Італія) 2 рази на добу, курс лікування 10 днів, а також вагінальні капсули Макмірор Комплекс по 1 капсулі глибоко у піхву 1 раз на добу 8 днів.

У II групу (порівняння) включені 66 пацієнток, яким проводили традиційну терапію, що включала антибактеріальні та антимікозні засоби – Доксидиклін усередину, по 100 мг 2 рази на добу 7 діб з одночасним призначенням піхвових свічок Клотримазол – по 1 свічці 1 раз на добу на ніч 10 діб.

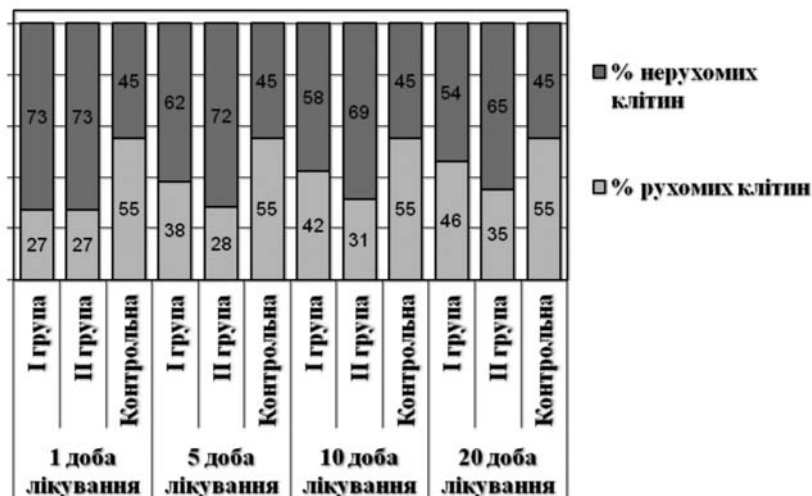
У контрольну групу увійшли 20 гінекологічно здорових жінок.

Контроль ефективності терапії оцінювали на основі динаміки скарг пацієнток, клінічних симптомів захворювання, а також ерадикації збудників на 5, 10-у і 20-у добу лікування, а також через 3, 6 та 12 міс після закінчення терапії.

Таблиця 1

Клінічні симптоми хламідійно-кандидозного цервіковагініту у обстежених жінок

Критерії діагностики вульвовагініту	Група дослідження (n=138)	
	Абс. число	%
1. Печіння і свербіж зовнішніх статевих органів	138	100
2. Дизурія	59	42
3. Диспареунія	138	100
Характер виділень		
1. Густі, сироподібні	96	69,7
2. Рясні, слизисті	19	13,7
3. Помірні слизисто-гнійні	26	18,3
Дані гінекологічного огляду		
Гіперемія слизової оболонки піхви і піхвової частини шийки матки	138	100
Набряк слизової оболонки вульви та піхви зі слідами екскоріацій	138	100



Мал. 2. Динаміка співвідношення рухомих і нерухомих клітин у хворих жінок з ХКМІ протягом лікування (%)

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічної характеристики обстежених хворих свідчив, що до факторів ризику щодо розвитку ХКМІ слід віднести: вік жінок від 20 до 25 років; порушення менструальної функції; хронічні запальні процеси, трансмісивне інфікування; нераціональне використання засобів гормональної контрацепції; перехідні погодні умови (в осінньо-весняний період), стресові ситуації, менструації, невідповідне статеве життя (табл. 1).

У всіх жінок з ХКМІ (138) спостерігались клінічні прояви цервіковагініту змішаної етіології (табл. 1).

При ідентифікації *Chlamydia trachomatis* (ПЛР, ІФА) було встановлено у всіх (138) спостереженнях, основним збудником кандидозу була *Candida albicans* – у 92,7% пацієнток, *C. tropicalis* – 5,1%, *C. crusei* – 2,20%.

Аналіз електрокінетичної активності клітин плоского епітелію піхви засвідчив, що у жінок з ХКМІ відсоток рухомих клітин був у 2 рази нижчим, ніж у контрольній групі, що свідчить про зменшення інтенсивності метаболізму в клітинах слизової оболонки піхви (мал. 2).

У результаті лікування кількість рухомих клітин плоского епітелію піхви достовірно збільшилась. Особливо позитивна динаміка встановлена у жінок I групи (див. мал. 2).

Дослідження співвідношення відсотку рухомих і нерухомих клітин показало різке зменшення його у всіх досліджуваних жінок з ХКМІ порівняно з контрольною групою.

Протягом лікування у хворих I групи даний показник збільшився і статистично вірогідно відрізнявся від показника II групи.

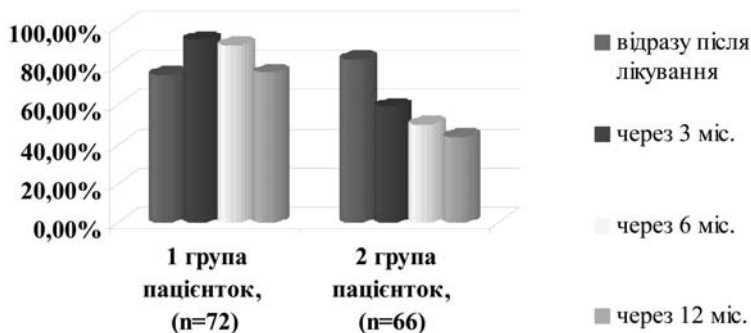
Аналізуючи середню швидкість пробігу ядра клітини, що є характеристикою його заряду і метаболічного стану, нами встановлено, що у жінок з ХКМІ в обох групах дослідження даний показник однаково достовірно знижений у 7,5 разу порівняно з контрольною групою. У результаті лікування середня швидкість пробігу ядра клітин збільшувалась у пацієнток обох груп дослідження, причому в II групі темп росту був повільніший.

Середнє значення амплітуди зсуву ядер, а також амплітуди зсуву плазмолем у жінок з ХКМІ обох

Таблиця 2

Стан гуморального імунітету у хворих жінок з ХКМІ на тлі лікування ( $p < 0,05$ )

Показники	Групи дослідження			
	До лікування (n=138)	Після лікування		Контрольна (n=20)
		I група (основна) (n=72)	II група (порівняння) (n=66)	
Вміст IgA (S/CO)				
У сироватці крові	4,7±0,3	2,1±1,5	3,7±1,1	0,19±0,7
У цервікальному слизу	2,3±0,8	4,8±0,3	4,1±0,1	0,3±0,2
Вміст антихламідійних імуноглобулінів (S/CO)				
IgM у сироватці крові	2,11 0,08	2,0±0,04	2,0±0,04	-
IgG у сироватці крові	14,2 0,45	15,6±0,09	15,6±0,09	0,26 0,19
Вміст антикандидозних імуноглобулінів (S/CO)				
IgM у сироватці крові	2,4 0,08	2,6±0,09	2,6±0,09	-
IgG у сироватці крові	9,5 0,45	13,3±0,94	13,3±0,94	0,17 0,41
Лізоцим (г/л)				
У сироватці крові	0,012±0,02	0,017±0,03	0,013±0,02	0,018±0,01
У цервікальному слизу	0,09±0,03	0,15±0,01	0,10±0,01	0,1±1,1



Мал. 3. Результати ефективності лікування жінок з хламідійно-кандидозним цервіковагінітом

досліджуваних груп достовірно відрізнялось від аналогічного показника у здорових майже у 2 рази. При дослідженні у динаміці середні значення цих показників мало достовірно більш позитивну тенденцію у I групі пацієток, ніж у жінок II групи.

Слід зазначити, що достовірно односпрямований характер до нормалізації мав такий критерій, як відношення амплітуди зсуву плазмолем до амплітуди зсуву ядер. Причому в I групі спостереження нормалізація даного коефіцієнта відбувалася швидше, і вже на 10-у добу лікування була майже в межах норми.

Отримані характеристики електрокінетичних властивостей клітин вагінального плоского епітелію корелювали з клінічною картиною захворювання та з показниками стану імунної системи.

Аналіз динаміки вмісту специфічних імуноглобулінів (IgM і IgG) у сироватці крові показав, що у жінок з ХКМІ спостерігається значне підвищення як рівня антихламідійних, так і антикандидозних імуноглобулінів, більше ніж у 1,5–2 рази порівняно з контрольною групою. (IgM a/x – у 1,5 разу, та IgG a/x – у 2,2 разу, IgM a/к – у 1,8 разу і IgG a/к – у 2,6 разу) (табл. 2).

Протягом лікування тільки у пацієток I групи рівень антихламідійного і антикандидозного IgG мав достовірну тенденцію до зростання, більше того, його рівень залишався досить високим на 20-у добу лікування.

Аналіз рівня лізоциму показав, що у досліджуваних хворих спостерігається достовірне зниження його вмісту в цервікальному слизі (у 2,8 разу) порівняно з відповідними показниками у крові, що свідчить про максимальне зниження секреторного імунітету. Протягом лікування встановили достовірне підвищення рівня даного показника у цервікальному слизі особливо у хворих I групи – у 2,3 разу (у II групі – у 1,8 разу) порівняно з контролем (див. табл. 2).

Аналіз клінічного перебігу проведеної терапії показав, що в I групі дані скарги зникали вже на 2–3-ю добу, тоді як у II групі зменшення свербіж та печіння спостерігалось значно пізніше (на 4–6-у добу).

Як свідчать найближчі та віддалені результати ефективності лікування у жінок з хламідійно-кандидозним цервіковагінітом, порівнюючи результати відразу після лікування, через 3, 6 та 12 міс, проведення запропонованої нами комплексної терапії виявило більш перспективні результати (мал. 3).

Критеріями успішності проведеного лікування є скорочення тривалості рецидиву (майже у 2 рази), подовження міжрецидивного періоду (майже у 1,5 разу, у середньому на  $24,7 \pm 1,4$  доби) і зниження титрів специфічних імуноглобулінів до *Chlamydia trachomatis* за даними ІФА (більше ніж у 2 рази), відсутність *Chlamydia trachomatis* за даними ПЛР, а також відсутність грибів роду *Candida* за результатами бактеріоскопічних і бактеріологічних ме-

тодів досліджень, піхвових виділень протягом року, поліпшення загального стану організму і якості життя обстежуваних жінок порівняно з пацієтками, що отримували традиційне лікування (див. мал. 3).

### ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що:

1. Електрокінетичні властивості клітин плоского епітелію є критерієм визначення тяжкості запального процесу нижнього відділу сечостатевого тракту, що дозволяє вдосконалити діагностику цервіцитів, вагінітів та більш аргументовано визначити ефективність терапії.

2. Хламідійно-кандидозна мікст-інфекція зумовлює розвиток депресії протиінфекційної резистентності, імунодефіцит гуморальної і, особливо, місцевої ланки імунітету.

3. Установлено протирецидивну та елімінаційну ефективність, відновлювальну здатність протиінфекційної резистентності при використанні запропонованої нами комплексної терапії хламідійно-кандидозного цервіковагініту.

### Особенности функционального состояния слизистой оболочки влагалища и шейки матки в условиях микст-инфекции В.А. Бенюк, Е.А. Щерба

Проблема увеличения частоты воспалительных процессов женских половых органов и инфекций, которые передаются половым путем, является актуальной на протяжении последних лет. По данным исследований, проведенных в последние годы, урогенитальные инфекции почти всегда полимикробные. Представлены результаты изучения функциональных свойств клеток плоского эпителия влагалища и шейки матки и внедрения методов комплексной терапии хламидийно-кандидозных цервиковагинитов. Показано, что патогенетически обоснованным является применение препаратов местного действия – Макмирор комплекс и Тантум Роза®.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка влагалища, воспалительные процессы, микст-инфекции, Макмирор, Тантум Роза®.

### Features of the functional state of the mucous membrane of the vagina and cervix in mixed infections V.A. Benyuk, E.A. Szczerba

The problem of increasing the frequency of inflammatory processes of female genital mutilation and infections are sexually transmitted, is relevant in recent years. According to studies conducted in recent years, urogenital infections are almost always polymicrobial. The results of the functional properties of the squamous cells of the vagina and cervix, and implementation of integrated treatment of Candida-chlamydia cervicovaginitis. It is shown that the pathogenesis sound is the use of topical preparations – Makmiror complex and Tantum Rosa®.

**Key words:** vaginal mucosa, inflammation, mixed infections, Makmiror, Tantum Rosa®.

## Сведения об авторах

**Бенюк Василий Алексеевич** – Киевский городской роддом №3, 03148, г. Киев, ул. В.Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33.  
E-mail: benyuk@i.ua

**Щерба Елена Анатольевна** – Киевский городской роддом №3, 03148, г. Киев, ул. В.Кучера, 7.  
E-mail: sherbaelena@ukr.net

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авкобян В.А. Урогенитальная хламидийная инфекция: 25 лет спустя / В.А. Авкобян // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 4 (33). – С. 188–192.
2. Бенюк В.А. Бактериальный вагиноз, осложненный кандидозным вульвовагинитом. Современные подходы к диагностике и лечению / В.А. Бенюк, Е.А. Дындарь, Т.В. Ковалюк // Здоровье женщины: Всеукраинский научно-практический журнал. – К.: Академия мед.наук Украины, 2009. – № 7. – С. 132–136
3. Вдовиченко Ю.П. Современные аспекты профилактики и лечения вульвовагинита смешанного генеза / Ю.П. Вдовиченко, П.Н. Баскаков, К.Н. Масленников // Здоровье женщины: Всеукраинский научно-практический журнал. – К.: Академия мед.наук Украины, 2009. – № 6. – С. 57–58
4. Грищенко О.В. Клинические и прогностические аспекты лечения вагинитов смешанной этиологии / О.В. Грищенко и др. // Здоровье женщины. – 2009. – № 9. – С. 126–128.
5. Леуш С.С., Рощина Г.Ф., Полтавцева О.Ф. и др. Особенности клинического течения и лечения различных форм урогенитального кандидоза // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 2–3. – № 4 (132).
6. Логинов О.В. Лечение урогенитальной хламидийной инфекции / О.В. Логинов // Вестник семейной медицины. – 2007. – № 5. – С. 32–34.
7. Резниченко Н.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений гормональной системы и их коррекция при бесплодии на фоне генитального микст-кандидоза у женщин // Здоровья України. – 2012. – № 3 (7). – С. 34.
8. Domeika M. Humoral immune response to conserved epitopes of Chlamydia trachomatis and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease / M. Domeika (ect.) // J. Infect Dis. – 1998. – Vol. 177. – P. 714–719.
9. Sary A. European guidelines for management of Chlamydial infection / A. Sary // Int. J. of STD and AIDS. – 2001. – Vol. 12, Suppl. 3. – P. 30–34.
10. Szymankiewicz M. Wrażliwość in vitro na flukonazol szczepów Candida parapsilosis izolowanych z roznych materialow klinicznych / M. Szymankiewicz // Micologia lekarska. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 37–40.
11. Бальмер Дж.А. Комбинация нифурателя и нистатина (макмирор комплекс) в лечении вульвовагинитов, вызванных смешанной грибковой, бактериальной и трихомонадной инфекцией. Мультицентровое европейское исследование / Дж.А. Бальмер и группа мультицентрового исследования // Медико-социальные проблемы семьи. – 2012, № 1. – С. 13–16.
12. Mendling W. Clinical effects of Nifuratel in vulvovaginal infections / W. Mendling, A. Poli, P. Magnani // Arzheim. – Forsch. / Drug.Res. – 2002. – V. 52, № 10. – P. 725–730.
13. Dubini F. Antimicrobial activity of Nifuratel / F. Dubini, P. Furneri // Giornale Italiano di Chemioterapia. – 1985, 32. – P. 545.
14. Mendling W. Microbiological and Pharmacotoxicological Profile of Nifuratel and its Favourable Risk/Benefit Ratio for the Treatment of Vulvo-vaginal Infections / W. Mendling, F. Mailland // Arzheim. – Forsch. / Drug.Res. – 2002. – V. 52, № 1. – P. 8–13.
15. Polatti F. Clinical Study on the Dose-Effect Relationship of a Nifuratel-Nyatatin Combination in the Treatment of Vulvovaginal Infections / F. Polatti, R.E. Nappi, B. Brundu, M. Fantuzzi, L. Frisenda // Arzheim. – Forsch. / Drug.Res. – 2003. – V. 53, № 10. – P. 730–737.
16. Кузьмин В.Н. Принципы ведения роженицы в раннем послеродовом периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 47–51.
17. Czajka R., Torbe A. Assessment of efficacy of benzydamine (Tantum Rosa) in form of vaginal lavage in the treatment of perineal complaints in the early puerperium. // Polish Journal of Genecological Investigations. – 2001. – Vol. 4 (2). – P. 99–103.
18. Molinari G. et al. Bactericidal and fungicidal activity 'in vitro' of benzydamine hydrochloride // Microbiologia Medica. – 1993. – Vol. 8 (2). – P. 180–183.
19. Перламутров Ю.Н. Пути повышения эффективности терапии микст-инфекций гениталий у женщин репродуктивного возраста / Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 6. – С. 77–80.

Статья поступила в редакцию 12.04.2013