

Клиническая эффективность сочетанного применения антимикотической и иммуномодулирующей терапии у женщин с невынашиванием беременности и генитальным кандидозом

Т.Н. Савченко, М.Х. Точиева, Л.О. Протопопова

ГОУ ВПО Росздрава «Российский
государственный медицинский университет»
Кафедра акушерства и гинекологии лечебного
факультета

Ключевые слова: генитальный кандидоз, беременность, лечение.

Генитальный кандидоз занимает ведущее место в структуре инфекционно-воспалительных процессов нижних отделов половой системы женщины. Особую значимость кандидозная инфекция приобретает во время беременности, так как регистрируется практически у половины женщин [2]. Генитальный кандидоз является одной из причин осложнённого течения беременности, родов, послеродового периода и угрозы инфицирования плода [3]. Во время физиологически протекающей беременности возникают иммунологические сдвиги, которые характеризуются транзиторным парциальным иммунодефицитом. Кроме того, меняется соотношение Th-1/Th-2 с преобладанием Th-2 (хелперы 2 типа), а также угнетается фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов [5]. С одной стороны, эти сдвиги обеспечивают вынашивание беременности, с другой стороны, они усиливают восприимчивость организма беременной женщины к инфекции. Поэтому современные подходы к лечению вагинального кандидоза во время беременности требуют не только нормализации микробиологических параметров, но и нормализации состояния иммунной системы женщины.

Традиционно в лечении микотической инфекции применяются антимикотические и другие химиотерапевтические препараты. Однако часто такая терапия не оправдывает возлагаемых на неё надежд. Это объясняется резистентностью грибковой инфекции к лекарственным препаратам, наличием многочисленных побочных эффектов на применяемые медикаменты (аллергические реакции, разви-

тие дисбактериоза кишечника и других слизистых оболочек, гепатотоксичность). Во время беременности обязательным требованием, предъявляемым к антимикотическим препаратам, должна быть безопасность для матери и плода во всех триместрах беременности. Развивающийся после курса терапии «синдром иммунологической недостаточности» может привести к персистенции возбудителя, рецидивам заболевания и к риску повторного инфицирования слизистой оболочки влагалища инфекционными агентами другой природы. Учитывая устойчивость транзиторных иммунных сдвигов и персистирования инфекционного фактора в организме беременной женщины, в настоящее время сложилась практика использования иммуномодулирующих препаратов.

Одним из препаратов выбора для коррекции местного и системного иммунитета у женщин с вагинальным кандидозом является Кипферон® суппозитории для вагинального или ректального введения (регистрационное удостоверение Р N000126/01 от 31.03.2006, ООО «Алфарм», г. Москва) [1, 4]. Сочетание антибактериальных, противовирусных и антитоксических антител Кипферона®, принадлежащих к различным классам иммуноглобулинов, и иммуномодулирующего действия человеческого рекомбинантного α -2-интерферона позволяет эффективно поддерживать противoinфекционную резистентность у женщин репродуктивного возраста.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности сочетанного применения антимикотического и иммуномодулирующего препарата у женщин с невынашиванием беременности и генитальным кандидозом.

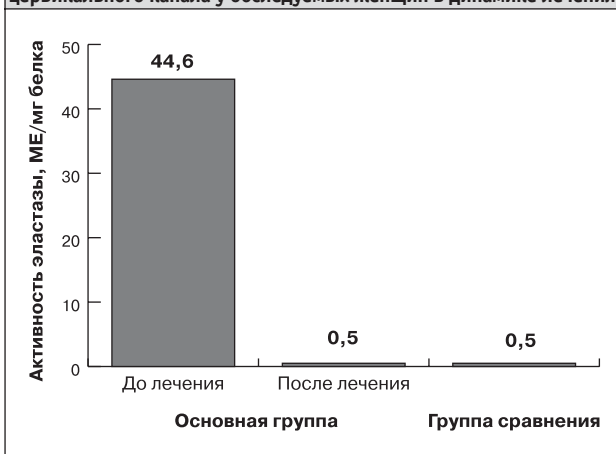
Пациенты и методы. Всего обследовано 35 женщин, из которых – 15 беременных с невынашиванием беременности и наличием генитального кандидоза вошли в основную группу и 20 беременных с нормальным течением гестационного периода составили группу сравнения. Возраст обследуемых беременных колебался от 20 до 38 лет (средний возраст – $25,5 \pm 0,53$ лет). В исследование не включали пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, генетическими, анатомическими и гормональными причинами невынашивания беременности. Диагноз генитального кандидоза был поставлен на основании клинических данных, подтверждён микроскопическим и культуральным исследованием вагинального отделяемого.

Для исследования влияния сочетанной антимикотической и иммуномодулирующей терапии на цитокиновый статус и факторы неспецифической защиты изучены уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИФ- γ в плазме крови и цервикальной слизи методом иммуноферментного анализа, а также активность нейтрофильной эластазы в цервикальной слизи калориметрическим методом. Лабораторные исследования проводились до и через 7 дней после окончания терапии.

Результаты обследования и обсуждение

Основной жалобой более чем у половины пациенток (66,7 %) были обильные творожистые выделения из половых путей. Зуд и жжение в области наружных половых органов отмечали 60 % пациенток (9 человек), дизурию – 33,3 % беременных (5 человек). У 80 % женщин (12 человек) выявлена гиперемия и отёк слизистой оболочки вульвы, стенок влагалища, уретры; у 53,6 % женщин (8 человек) отмечены обильные густые выделения творожистого характера. У остальных пациенток имели место сливкообразные (13,3 %) и жидкие бели (13,3 %). У 20 % женщин (3 человека) выделения отсутствовали. Инфильтрация и трещины в области промежности и половых губ отмечены у 2 (13,3 %) больных.

Рис. 1. Уровень активности нейтрофильной эластазы в слизи цервикального канала у обследуемых женщин в динамике лечения



При микробиологическом исследовании влагалищного биотопа беременных установлено, что грибы рода *Candida albicans* были возбудителями урогенитального кандидоза у 12 (80 %) пациенток, *Candida glabrata* – у 13,3 % беременных (2 человека) и у 6,7 % пациенток (1 человек) выявлена *Candida tropicalis*. Концентрация грибов *C. albicans* выше 10^6 КОЕ/мл во влагалищном отделяемом была у 6 беременных; у 9 пациенток содержание грибов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* составило 10^4 – 10^6 КОЕ/мл.

Пациенткам основной группы была назначена комплексная терапия антимикотическим препаратом Пимафуцин и препаратом иммуностропного действия Кипферон® по следующей схеме: Пимафуцин по 1 вагинальной свече на ночь 1 раз в сутки в течение 6 дней и Кипферон® суппозитории интравагинально по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 10 дней.

После проведенной комплексной терапии субъективное улучшение отмечено у 80 % беременных. Уменьшение количества выделений из половых путей диагностировано у 93,3 % беременных (14 человек). Зуд, жжение не наблюдались ни у одной пациентки.

При гинекологическом исследовании у 1 (6,7 %) пациентки сохранилась незначительная гиперемия больших половых губ.

При микроскопическом исследовании влагалищного содержимого после лечения дрожжевые клетки, фрагменты псевдомицелия и бластоспоры не обнаружены. При бактериологическом исследовании отмечено снижение содержания грибов *Candida* spp. у всех пациенток до нормативных значений ($\leq 10^3$ КОЕ/мл).

Рис. 2. Значения ИФ-γ в плазме крови у пациенток изучаемой группы до и после лечения

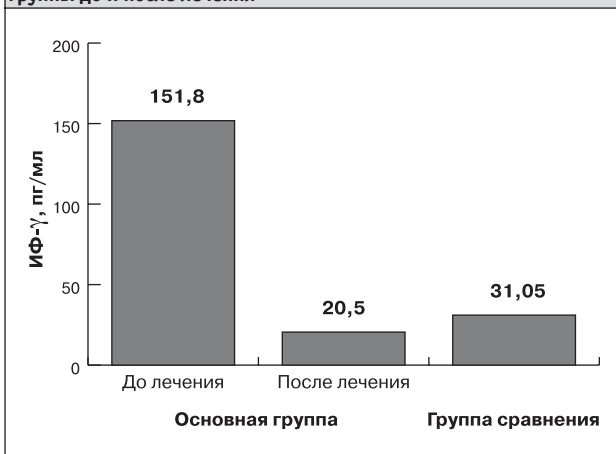
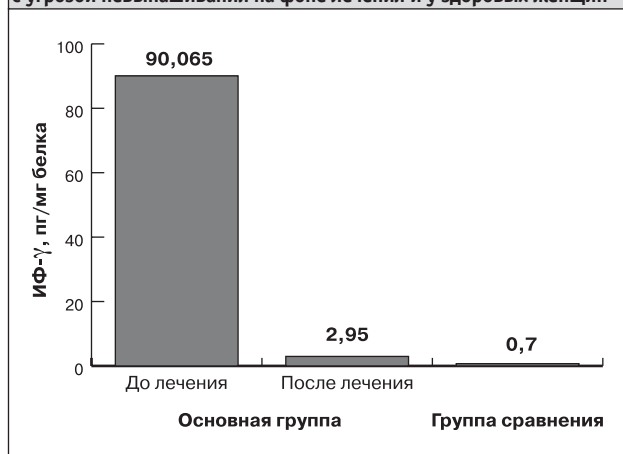


Рис. 3. Значения ИФ-γ в слизи цервикального канала у беременных с угрозой невынашивания на фоне лечения и у здоровых женщин



Нейтрофильная эластаза (НЭ) до лечения определялась в цервикальной слизи у всех пациенток, медиана активности составила 44,6 МЕ/мг белка. После лечения медиана активности НЭ у беременных исследуемой группы имела «нулевые» значения, что соответствовало уровню здоровых беременных (рис. 1).

Отмечено достоверное снижение уровня ИФ-γ в плазме крови относительно первоначальных показателей с 151,8 пг/мл до 20,5 пг/мл, ($p < 0,05$), что соответствовало значениям у женщин группы сравнения 31,1 пг/мл (рис. 2).

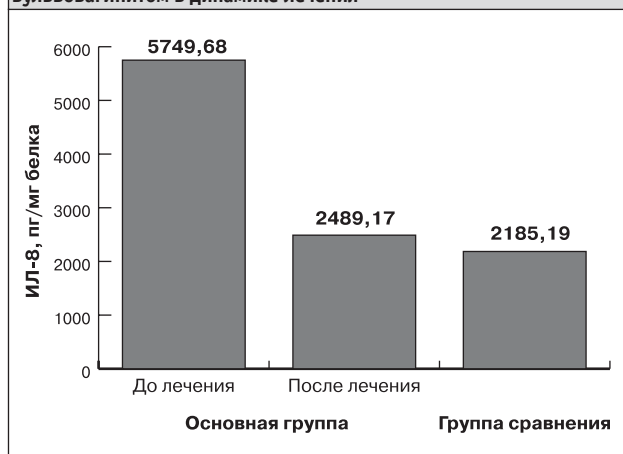
Аналогичная положительная динамика отмечена и в слизи цервикального канала. Уровень ИФ-γ в цервикальной слизи у беременных исследуемой группы после лечения снизился с 90,06 пг/мг белка до 2,9 пг/мг белка ($p < 0,05$) и практически соответствовал уровню женщин группы сравнения – 0,7 пг/мг белка (рис. 3).

В отличие от сыворотки крови в цервикальной слизи на фоне комплексной терапии отмечено также и снижение ИЛ-8 (рис. 4).

Если концентрация ИЛ-8 до лечения составляла 5749,7 пг/мг белка, то после проведения терапии она составила 2489,2 пг/мг белка ($p < 0,05$). Значения ИЛ-8 после лечения практически не отличались от показателей беременных с физиологическим течением гестационного процесса.

Провоспалительные цитокины ИФ-γ, ИЛ-8, НЭ являются факторами врожденного иммунитета, участвующими в реакции воспаления при наличии инфекционного процесса. Основной функцией ИЛ-8 является активация и привлечение нейтрофилов к месту воспаления, выброс супероксидантных

Рис. 4. Значения ИЛ-8 в слизи цервикального канала у беременных с невынашиванием беременности и кандидозным вульвовагинитом в динамике лечения



кипферон®

Суппозитории для вагинального или ректального введения

СОСТАВ

- иммуноглобулины классов G, A, M
- интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2
- наполнители

ДЕЙСТВИЕ

- противовирусное
- антибактериальное
- антихламидийное

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение инфекционных гинекологических заболеваний, в том числе вызванных хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами, грибами рода *Candida*, вирусом простого герпеса
- дисбактериоз влагалища
- профилактика и лечение гнойно-септических осложнений гинекологических операций

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА

механизм иммуномодулирующего действия



- усиливает местный иммунитет слизистой оболочки влагалища и других открытых локусов
- повышает системный иммунитет
- предупреждает нарушение состава нормальной микрофлоры
- подавляет рост условно патогенной микрофлоры

КИПФЕРОН® – ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИИ

Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «АПФ-трейдинг»

125212, г. Москва, Головинское ш., д.8, корп. 2а

Тел. /факс: (495) 786-21-17

E-mail: apf@mail.ru, www.pharmapf.ru

Консультация специалиста: 8-926-226-74-04

Производитель:

ООО «Алфарм»

Россия

Регистрационное удостоверение:

№ Р № 000126/01 от 31.03.2006

радикалов и фагоцитоз. ИФ-γ стимулирует активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов – макрофагов и нейтрофилов, являясь индуктором выработки провоспалительных цитокинов. В свою очередь гиперпродукция провоспалительных цитокинов может привести к воспалительной реакции в эндометрии и служить причиной неполноценной имплантации. В патогенезе воспалительного процесса немаловажную роль играет и секретируемая активированными нейтрофилами НЭ. Поэтому высокие уровни провоспалительных цитокинов ИФ-γ, ИЛ-8, НЭ свидетельствуют об активации кандидозной инфекции. В тоже время, включение в комплексную терапию генитального кандидоза у женщин с невынашиванием беременности не только антимикотического, но и иммуномодулирующего препарата Кипферон® способствовало нормализации цитокинового статуса и функции фагоцитов как на системном, так и на локальном уровне.

Контроль этиологической эффективности проводили через 2 недели после окончания лечения. Бактериологическое исследование у этой группы беременных показало отсутствие роста грибов *Candida spp.* в клинически значимых титрах у всех пациенток. Кроме того, отмечена и клиническая эффективность, которая выражалась исчезновением субъективных ощущений зуда, жжения в об-

ласти наружных половых органов, уменьшением количества патологических выделений и гиперемии стенок влагалища. Ни у кого из женщин не отмечено побочных реакций после применения данных препаратов.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения сочетанной терапии антимикотическими и иммуностропными средствами для лечения генитального кандидоза у женщин с невынашиванием беременности, имеющих выраженные нарушения в цитокиновом статусе.

Литература

1. Клиническое применение медицинского иммунобиологического препарата «Кипферон, суппозитории для вагинального или ректального введения». Пособие для врачей. М.: 2007; 40.
2. Роджерс К.А., Бердал А.Дж. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения // ИППП. 2000; 3: 24–7.
3. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Кандидозный вульвовагинит: от этиологии до современных принципов терапии. Методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов. М.: 2004.
4. Шайков К.А. Состояние локального иммунитета шейки матки при воспалительных заболеваниях органов малого таза и методы его коррекции иммуномодулятором Кипферон: Автореф. к. м. н. М.: 2004; 25.
5. Simoes J.A., Giraldo P.C., Faendes A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis // Infec.Dis Obstet. Gynecol. 1998; 6: 3: 129–33.