

## Этиотропная терапевтическая эффективность фузидиевой кислоты при комплексном лечении аэробного вагинита

О.А. Воронова, Н.М. Герасимова

Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ, Екатеринбург

Проблема лечения больных с неспецифической патологией влагалища, обусловлена большим видовым разнообразием микроорганизмов, которые являются причинным фактором развития заболевания. Современные обзоры демонстрируют широкие вариации по видовой и количественной обсемененности полового тракта женщин, основными, наиболее часто встречаемыми видами условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Из них, среди факультативных аэробов и микроаэрофилов, которые способны быть причинным агентом инфекционных вагинитов, обособленно чаще встречаются *Escherichia coli* (8-45%), *Enterococcus faecalis* (18-47,4%), *Streptococcus group B* (25%) [1, 2, 3, 4].

По данным нашей клиники, у пациенток с урогенитальными жалобами, из влагалища высеваля грамположительные кокки: стрептококки серогруппы В (патогенный вид - *Streptococcus agalactiae*) в 35,34% случаев, стрептококки серогруппы D (условно-патогенный вид - *Enterococcus spp.*) в 31,9% случаев, коагулазопозитивные стафилококки (патогенный вид - *Staphylococcus aureus*) в 12,07% случаев, а также грамотрицательные палочки из семейства *Enterobacteriaceae*, основной представитель - *Escherichia coli* высевалась в 39,66% случаев [5]. Перечисленные бактерии могут самостоятельно инициировать патологический процесс в половых путях, или в сообществе микроорганизмов, тогда значительно возрастает риск развития "аэробного" воспалительного процесса в нижних отделах генитального тракта женщины.

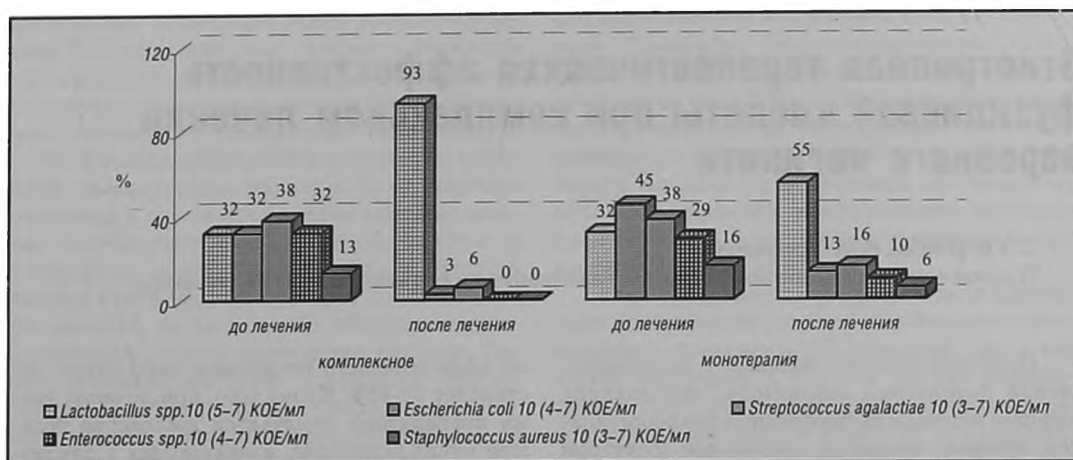
В 2002 году G.G.G. Donders et al. впервые предложено называть инфекцию нижних отделов половых путей у женщин, обусловленную аэробной флорой и локализованную на уровне влагалища - **АЭРОБНЫМ ВАГИНИТОМ** [6].

И по сей день, для лечения бактериальных инфекций влагалища применяются перорально антибиотики - ампициллин, тетрациклин, офлоксацин, эритромицин и др. Однако

их эффективность по данным литературы составляет 50-65%. Кроме того, при лечении этими препаратами отмечается достоверно большее число рецидивов, возникающих в различные сроки после лечения и достигающих 40% [7, 8]. Другими препаратами выбора, при лечении вульвовагинитов, являются нитроимидазолы. Эти препараты применяются с начала 60-х годов как антимикробные агенты против бактерий и простейших. При использовании в низких дозах они избирательно воздействуют на анаэробные микроорганизмы. Токсичность нитроимидазолов для аэробных микроорганизмов низка потому, что они способствуют селекции "аэробов", так как успешно ими метаболизируются [9]. Часто при наличии симптомов со стороны вульвы наблюдается чрезмерное увеличение местных стероидными или противогрибковыми препаратами (без установления причины симптомов) [10]. Как правило, при перечисленных группах препаратов, хороший клинический эффект является нестойким. Следовательно, сложность проблемы лечения вагинитов, заключается в предотвращении частых рецидивов инфекции, обусловленной эндогенными штаммами УПМ. Для этого, многие исследователи предлагают на втором этапе лечения использование средств для коррекции дисбиоза влагалища, в состав которых входят кисломолочные бактерии [11, 12, 13, 14].

Учитывая вышеописанное, выбор метода лечения аэробного вагинита должен отличаться индивидуальным подходом не только к пациентке, но и к микроорганизмам, которые являются причиной заболевания. При этом обязательно нужно учитывать распространенность и давность процесса, наличие сопутствующих заболеваний (особенно восходящей инфекции), состояние местных систем иммунной защиты, а также с точки зрения конечного результата: спектр противомикробной активности лекарственного вещества, его фармакокинетика, безопасность в применении, клиническая

Рисунок 1. Степень эрадикации патогенных возбудителей после лечения аэробного вагинита при разных способах терапии



эффективность, способ применения, взаимодействие с другими препаратами, частота рецидивов и материальные затраты. В таком случае, перспективны препараты с широким спектром антибактериального действия и пролонгированным эффектом.

Поэтому в комплекс лечения аэробной инфекции влагалища для местной терапии, нами был выбран антибактериальный препарат класса фузидинов (синтезированный на основе фузидиевой кислоты), который является единственным лекарственным средством из этой группы, предложенный к применению в клинической практике с 1962 года. Применение лекарственных препаратов, производных фузидиевой кислоты, в России официально разрешено с 1999 года (регистрационный № 011114 / 27.05.99) [15].

Фузидиевая кислота (ФК) -  $C_{31}H_{48}O_6 \times 1/2 H_2O$  по химической структуре является тетрациклическим тритерпеноидом. Она продуцируется грибами *Fusidium coccineum* [16]. Антибактериальный эффект ФК основан на ингибировании синтеза белков бактериальных клеток, обладает бактериостатической, а в очень высоких дозах бактерицидной активностью. Спектр антимикробной активности ФК уникален: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus spp.*, а в отношении *Escherichia coli* минимальная подавляющая концентрация (МПК) препарата должна превышать 100 мг/л [17]. Это позволило нам, пересмотреть отношение к "старому" препарату ФК и применить его при аэробном вагините. Потому, что основное лекарственное вещество непосредственно влияет на этиологический фактор (аэробные

бактерии). Другим моментом послужило то, что у ФК имеется большой спектр лекарственных форм для местного применения в виде мазей, кремов, гелей (в России данной формы выпуска фузидиевой кислоты нет). Кроме того, ФК при местном применении отличается хорошей проникающей способностью (до 3%), резорбтивный эффект незначителен (0%) [18]. По данным К. Bendtzen (1990) описано, что ФК помимо антибактериального, обладает слабым иммунным эффектом [19].

**Основной целью** нашего исследования планировалось установить клинико-микробиологическую эффективность нового способа интравагинального применения препаратов фузидиевой кислоты с коммерческим названием - фуцидин на основе 2% крема (Лео Фармасьютикалс Продактс, Дания) при лечении аэробного вагинита, в сочетании с иммунотерапией.

Для восстановления микрофлоры влагалища и предупреждения рецидивов, нами был использован препарат, который представляет собой сухой лиофилизат инактивированных и морфологически измененных (аберрантных) штаммов *Lactobacillus acidophilus*, созданный за рубежом, еще в начале 80-х годов двадцатого столетия и внедрен в лечебную практику под названием Солко Триховак [20].

В нашей клинике проведено контролируемое испытание, простым слепым методом. В исследование по сравнительной оценке проводимого лечения были включены 66 пациенток с аэробным вагинитом.

### Методика терапии

Все пациентки с аэробным вагинитом (66 больных) получали местное лечение 2% кре-

мом фуцидин, который применяли интравагинально на бактерицидном противовоспалительном тампоне (БПТ) 2 раза в сутки в течение 10 дней. Способ местного введения лекарственного вещества на БПТ предложен и описан Г.В. Москвочка (2001) [21].

В качестве дополнения к этому лечению половине пациенток одновременно применялся СолкоТриховак (33 чел.), в соответствии с планом простого слепого рандомизированного исследования. Вакцинация состояла из 3 инъекций по 0,5 мл внутримышечно с интервалом в 2 недели.

Контроль излеченности проводили через месяц после окончания вакцинотерапии. Критериями излеченности были: а) отсутствие симптомов и клинических проявлений вульвовагинальной инфекции; б) отсутствие патогенных возбудителей или их количество не превышало  $10^3$  КОЕ/мл вагинального отделяемого.

Статистический анализ достоверности полученных результатов проводили методом Мак-Нимара, для повторных измерений качественных признаков (аналог парного критерия Стьюдента), значимость полученного результата оценивали по критическому значению  $\chi^2$  [22].

## Результаты исследования и обсуждение

На контрольное исследование явились 62 женщины. Из исследования выбыли 4 (6%) пациентки из 66 (по две из каждой подгруппы). Все пациентки отмечали хорошую переносимость лекарственных препаратов в 100% случаев. Видимых побочных эффектов не зафиксировано.

По результатам эрадикации патогенных возбудителей после окончания терапии, удалось выявить следующие результаты (рисунок 1).

После лечения в обеих группах высевались *Streptococcus agalactiae* (у 6% и у 16% пролеченных), *Escherichia coli* (у 3% и 13% пролеченных), *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus spp.* у 6% и у 10%, соответственно, только у пациенток в группе "монотерапии". Все микроорганизмы, выделенные после лечения, по сво-

ему количественному соотношению не превышали порог диагностической значимости, высеивались в количественном титре не более  $10^3$  КОЕ/мл. В значительной степени, после лечения, в обеих группах увеличился рост лактобразующей микрофлоры - *Lactobacillus spp.*, количественный титр этих микроорганизмов соответствовал  $10^{7-8}$  КОЕ/мл.

Полученные результаты микробиологической эффективности лечения в группе комплексной терапии, несколько лучше таковых при сравнении с местной монотерапией антибактериальным 2% кремом фуцидин. И отличаются лишь тем, что при комплексной терапии достигнута полная эрадикация патогенных микроорганизмов и возобновлена селекция лактофлоры (*Lactobacillus spp.*) в моноварианте в большем проценте случаев (93% против 55% пролеченным в каждой из групп). Хорошая переносимость и отрицательные результаты контрольного исследования на микрофлору (в посевах отсутствовали патогенные микроорганизмы, либо их количество не превышало допустимый порог персистенции) позволяют нам рекомендовать лекарственные препараты (производные) фузидиевой кислоты для лечения аэробной инфекции влагалища в качестве монотерапии, так и комбинировать их применение с иммунотерапией Солко Триховак.

Общий терапевтический эффект в группе "комплексного" лечения оказался выше, и составил 93% (у 29 пациенток) от числа явившихся на контрольное обследование, процент рецидивов соответствовал 6% (таблица 1). В группе "монотерапии" процент выздоровлений составил 68%, а рецидивов 32%.

Исходя из клинической оценки, предложенный способ комплексной терапии аэробного вагинита оказался, более эффективным в сравнении с антибактериальным монолечением (в этом случае, нельзя не учитывать субъективизм врача при клинической оценке результатов терапии).

Таким образом, хорошая переносимость больными, низкий уровень токсичности,

Таблица 1. Общая сравнительная клиническая эффективность антибактериального лечения больных аэробным вагинитом

Результат лечения	Эффективность лечения, абс./ (% $\pm \Delta$ ) / $\tau$	
	«комплексное» (n=31)	«монотерапия» (n=31)
Эффективно	29 / (93 $\pm$ 5) / 78-99	21 / (68 $\pm$ 8) / 49-83
Не эффективно	2 / (6 $\pm$ 5) / 1-22	10 / (32 $\pm$ 8) / 17-51
$P_{\chi^2}$	0,043	

Примечание. 1. абс. - число наблюдений в совокупности  
2. (% $\pm\Delta$ ) - доля от общей численности группы  $\pm$  ошибка доли  
3.  $\tau$  - границы доверительного интервала

резистентности и аллергических реакций, этиологической биодоступности позволяют включить препараты фузидиевой кислоты в один ряд с современными антибактериальными средствами и рекомендовать их к более широкому использованию при инфекционных процессах гениталий, обусловленных аэробной флорой. А также включать в комплекс лечения больных аэробным вагинитом иммунотерапию, что позволяет повысить эффективность антибактериальной терапии инфекций влагалища и одно-

временно быть методом профилактики рецидивов.

Предложенный комплекс лечения аэробного вагинита принципиально отличает эту методику от традиционно применяемых методов терапии бактериальных инфекций влагалища, и ранее никогда не использовался, что позволило нам оформить заявку на изобретение нового способа лечения аэробного вагинита, и получить приоритет (справка за № 2003116855/017951, от 05.06.2003).

## Литература

1. Yamamoto T. Sexual transmission and reinfection of group B streptococci between spouses. / T. Yamamoto, I. Nagasawa, M. Nojima et al. // J Obstet Gynaecol Res.- 1999.- Jun 25(3) - С.215-219
2. Schwebke J.R. Interrelationships of bacterial vaginosis and cervical inflammation. / J.R. Schwebke, H.L. Weiss. // Sex Transm Dis.- 2002.- Jan.-29(1).-С.59-64.
3. Moyo S.R. Susceptibility of Zimbabwean Streptococcus agalactiae (group B Streptococcus; GBS) isolates to four different antibiotics./ S.R. Moyo, J.A. Maeland, E.S. Munemo // Cent Afr J Med.- 2001.- Sep.-Oct.-47(9-10).-С.226-9.
4. Curzik D. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy./ D.Curzik, A.Drazancic, Z.Hrgovic // Fetal Diagn Ther.- 2001.- May.-Jun.-16(3).-С.187-92.
5. Герасимова Н.М. Особенности диагностики аэробного вагинита. / Н.М. Герасимова, О.А. Воронова, Н.В. Башмакова и др. // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. - 2004. - № 5. - С.74-78.
6. Donders G.G. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis./ G.G. Donders, A. Vereecken, E. Bosmans // BJOG.- 2002.- Jan.-109(1).-С. 34-43.
7. Hay PE. Recurrent bacterial vaginosis. // Dermatol Clin.-1998.-Oct.- 16(4).-С. 769-773.
8. Баткаев Э.А., Вакцина "СолкоТриховак" в лечении урогенитального трихомониаза у женщин и мужчин./ Э.А. Баткаев, Д.В. Рюмин // Вестник последипломного образования- 2002. - №1. - С.71
9. Липова Е. В. Бактериальный вагиноз. //РМЖ.-1996.-Том.4.- № 6.
10. Haefner H.K. Current evaluation and management of vulvovaginitis. / H.K. Haefner //Clin Obstet Gynecol.-1999.- Jun.- 42(2).-С.184-195.
11. Гуртовой Б.Л. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии./ Б.Л. Гуртовой, В.И. Кулаков, С.Д. Воропаева // М.,- Русфармамед, 1996
12. Анкирская А.С. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища. / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.-2001.-Том. 3.- № 2.
13. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. // М.: Мед. пресс, 2000. -100 с.
14. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. - СПб., - ООО "Нева-Люкс", 2001. -364 с.
15. Регистр лекарственных средств России: (Сборник препаратов разрешенных к применению). - М., 2002.
16. Reynolds J.F. Martindall The Extra Pharmacopoeia. // 31 st ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996.p.233-5.
17. Garcia-Rodriguez J.A. Acido fusidico. / J.A. Garcia-Rodriguez, N. Gutierrez Zufiaurre, J.L. Munoz Bellido // Rev Esp Quimioterap. Junio 2003.- Vol.16 (№ 2).С. 161-171
18. Белькова Ю.А. Фузидовая кислота в современной клинической практике (Репринт). // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2001.- Том 3.- № 4. -С.324-38.
19. Bendtzen K. Fusidic acid, an immunosuppressive drug with functions similar to cyclosporin A./ K. Bendtzen, M. Diamant, V. Faber // Cytokine-1990. - № 2.- С. 423-9.
20. Рюттгерс Х. Бактериальный вагинит: защита от инфекции и уровни секреторного иммуноглобулина во влагалище после иммунизации СолкоТриховаком.// Русский медицинский журнал. -2002. -Том 10. -№ 4. -С.219-222.
21. Московка Г.В. Влияние естественного геомагнитного поля повышенной напряженности на клинико-иммунологические особенности урогенитального трихомониаза в сочетании с бактериальным вагинозом. // Автореф. дис. канд. мед. наук.-М., 2001.-19с.
22. Гланц С. Медико-биологическая статистика. // Пер. с англ. - М.: Практика, 1998.-459 с.