

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи
УДК: 616.002.5-053.2+616.311-053.2

САИПОВА Нодира Сагдуллаевна

**РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С УЧЕТОМ
МИКОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

14.00.11 – Кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ташкент – 2010

Работа выполнена в Ташкентской медицинской академии

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
ВАИСОВ Адхам Шавкатович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
АРИФОВ Саидкосим Саидазимович

доктор медицинских наук
ПАРПИЕВА Наргиза Нусратовна

Ведущая организация: Санкт-Петербургская военно-медицинская
академия им. С.М Кирова

Защита состоится «_____» _____ 2010 г. в _____ часов
на заседании Специализированного совета Д 087.01.03 при Ташкентской
медицинской академии (100048, Ташкент. ул. Мусаханова, 103).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентской
медицинской академии.

Автореферат разослан «_____» _____ 2010 г.

Ученый секретарь
Специализированного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Г.А. ИСМАИЛОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Оппортунистическая инфекция слизистых, вызванная грибами *Candida*, в последние годы приобретает все большую актуальность (Мавлянова Ш.З 2004, Кляксова Г.А 2000г). Грибковая инфекция в большинстве случаев вторична и представляет собой суперинфекцию, осложняющую течение соматических, эндокринных, хронических инфекционных заболеваний.

Одной из наиболее частых фоновых инфекций при вторичном кандидозе является туберкулез органов дыхания. Считается, что кандидоз - это патогенетический и экологический спутник туберкулеза: грибы рода *Candida* обнаруживаются у 40-80% больных туберкулезом, а частота выявления микозов у них колеблется от 6,6% до 73,8% в зависимости от формы и длительности заболевания (Реброва Р. Н.1989г, Ракишев Г. Б 2004).

Развитие кандидоза у больных с туберкулезной инфекцией в большинстве случаев обусловлено нарушением иммунологической реактивности организма, изменениями микробиоциноза, вызванными длительным применением антибиотиков широкого спектра действия одновременно в нескольких сочетаниях, обменными изменениями, прогрессированием туберкулезного процесса (Соколова Г. А 1997г, Корнишева В. Г 1998г). В то же время. присоединение кандидозной инфекции отягощает течение туберкулеза, что проявляется новыми подъемами температуры до высоких цифр – 38-40°C, учащением кашля, появлением в мокроте прожилок крови, ухудшением общего состояния. Таким образом, в организме формируется порочный круг этиопатогенетических взаимодействий (Хаудамова Г. Т 2004г, Ракишев Г.Б 2005г).

Среди кандидозных осложнений возрастает число поражений слизистых оболочек, в особенности со стороны урогенитального тракта. Такие осложнения часто остаются без соответствующей коррекции, снижая качество жизни пациента и одновременно представляют эпидемиологическую опасность для партнеров. На фоне вторичного урогенитального кандидоза растет число воспалительных заболеваний репродуктивной системы, как у мужчин, так и у женщин, повышается риск развития восходящих инфекций мочеполового тракта (Абидов А.М 2001г, Антонов В.Б 1997г, Быстрицкая Т. Ф 2001г).

В связи с этим изучение особенностей течения кандидоза у больных с туберкулезом, а также оценка эффективности различных противомикотических методов лечения является актуальной задачей.

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день, по данным многих авторов увеличивается число больных туберкулезом, течение заболевания которых осложнено кандидозом (Кулько А. Б., Митрохин С. Д., 2000; Антонов В. А., 2000). Изучены механизмы нарушения клеточного и гуморального иммунитета у больных туберкулезом, изучено влияние

специфической противотуберкулезной терапии на иммунные и обменные процессы, в том числе влияние антибактериальных препаратов на микробиоценоз организма. Установлено что, кандидоз, как и туберкулез, развивается на фоне иммунодефицита, ему способствует дальнейшее медикаментозное подавление иммунитета у больного. Описываются результаты микробиологических и биохимических исследований, свидетельствующих, что колонии грибов являются идеальным биоценозом для микобактерий туберкулеза (Белова Е.С 2006г). Установлено, что микобактерии вступают в единые микроэкосистемы с колониями грибов в легких и поселяются внутри колоний, что затрудняет воздействие на них иммунной системы макроорганизма и противотуберкулезных препаратов. Окружающая туберкулезный очаг колония грибов полностью изолирует микобактерии от повреждающих факторов и дает им возможность размножаться в благоприятных условиях (Ракишев Г. Б, Хауадамова Г. Т., Раимбек С. Р., 2004). В то же время недостаточно изучены вопросы нарушений микробиоценоза и факторов местного иммунитета при развитии оппортунистической кандидозной инфекции различной локализации у больных туберкулезом. В Узбекистане подобные исследования не проводились.

Среди современных антимикотических препаратов, в отношении ряда грибковых возбудителей, отмечена высокая эффективность итраконазола. В настоящее время предложена новая форма итраконазола «Орунгал» в виде раствора для перорального применения. Препарат имеет ряд преимуществ для лечения кандидозных осложнений с «неудобной» локализаций, когда применение топических средств ограничено условиями лечения основного заболевания. В связи с этим его применение при урогенитальном кандидозе у больных туберкулезом легких, является перспективным. Однако такие исследования, немногочисленны и требуют изучения.

Таким образом, изучение особенностей течения кандидоза у больных с туберкулезом, а также оценка эффективности различных противомикотических методов лечения является актуальной задачей.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ТМА (номер Государственной регистрации 01.030001).

Целью работы явилось совершенствование терапии урогенитального кандидоза у женщин с туберкулезом легких с учетом этиопатогенетических факторов риска.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту, факторы риска, и клиничко-патогенетические особенности урогенитального кандидоза у женщин, больных туберкулезом
2. Изучить состояние микробиоценоза гениталий у женщин с кандидозом на фоне туберкулеза легких.
3. Изучить особенности местных факторов защиты при урогенитальном кандидозе на фоне туберкулеза легких.

4. Разработка алгоритма лечения урогенитального кандидоза у женщин с туберкулезом легких.

Объект и предмет исследования: 105 женщин в возрасте от 19 до 50 лет, получавшие лечение по поводу туберкулеза легких, течение которого осложнено кандидозом.

Методы исследования: клинические, микробиологические, иммунологические.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с инфильтративным и фибринозно-кавернозным туберкулезом легких на фоне продолжительной антибактериальной терапии часто возникают кандидозные поражения слизистых. Отмечается высокая степень колонизации грибами слизистых мочевого тракта, чаще в сочетании с поражением верхних дыхательных путей, с преобладанием *S. albicans* и *S. tropicalis*, что свидетельствует о развитии местных дисбиотических изменений. В клинической структуре кандидозных осложнений преобладает урогенитальный кандидоз с симптомами острого и хронического воспаления и частыми рецидивами, что требует соответствующей коррекции.

2. При различных формах туберкулезных поражений у женщин отмечается значительный дисбаланс анаэробной и факультативной микрофлоры на слизистой влагалища. Отмечается снижение содержания лакто- и бифидобактерий с последующей нейтрализацией показателей рН, что способствует росту факультативных микроорганизмов, активизации дрожжевой микрофлоры с развитием клинических манифестных форм кандидозного кольпита, вагинита.

3. У женщин с туберкулезом легких, в особенности на фоне продолжительного лечения, отмечаются изменения факторов местного иммунитета во влагалище. Отмечено значительное снижение титров лизоцима, концентрации секреторного иммуноглобулина А, и более чем двукратное снижение показателей активности фагоцитарной реакции, что способствует поддержанию дисбиотических процессов и стимулируют активацию дрожжевой флоры.

4. Пероральный раствор «Орунгал», является эффективным антимикотическим средством, для профилактики и лечения урогенитальных грибковых осложнений у больных туберкулезом. Препарат способствует нормализации микрофлоры влагалища, стабилизации факторов местной защиты (неспецифического иммунитета), что оказывает благоприятное действие как на кандидозные поражения, так в целом и на лечение основного заболевания.

Научная новизна. Изучены частота возникновения и факторы риска развития кандидоза у больных инфильтративным и фибринозно-кавернозным туберкулезом легких. Установлено, что ведущими патогенетическими факторами, активизирующими грибковую инфекцию у больных туберкулезом, являются эндогенные изменения в организме больных с нарушением микробиоценоза кожи, слизистых и снижением факторов местного иммунитета. Развитие вторичных кандидозных поражений отмечена при

инфильтративном в 54,8% и фиброзно-кавернозном в 26,1% случаев туберкулеза. Изучена клиническая структура кандидоза и видовой состав грибов рода *Candida* из различных очагов обсеменения. Установлено, что у больных с разными формами туберкулезной инфекции, преобладает урогенитальный кандидоз. В спектре возбудителей кандидоза преобладают патогенные штаммы *C.albicans*, реже *C.tropicalis*.

Изучено состояние микробиоценоза слизистых гениталий и показатели факторов местного иммунитета у женщин с кандидозной моноинфекцией урогенитального тракта на фоне туберкулеза легких.

Впервые у больных туберкулезом установлены дисбиотические изменения в органах мочеполового тракта в сторону увеличения частоты и спектра высеваемости бактериальной флоры. У больных урогенитальным кандидозом отмечаются дефицит факторов местного иммунитета – снижение титра лизоцима, уменьшение количества секреторного иммуноглобулина, что способствует хронизации и рецидивированию патологического процесса.

Разработаны принципы профилактики микотических осложнений у больных туберкулезом и алгоритмы местной и системной корригирующей антимикотической терапии урогенитального кандидоза «Орунгал» раствором.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Разработан эффективный патогенетический метод терапии урогенитального кандидоза у больных с туберкулезом легких. Микробиологические методы позволили выяснить некоторые аспекты механизма развития вторичного кандидоза, у больных с туберкулезом. Предлагаемый метод позволяет повысить эффективность терапии урогенитального кандидоза у больных туберкулезом, а также профилактике микотических осложнений при проведении специфической противотуберкулезной терапии.

Реализация результатов. Результаты исследований внедрены в работу легочного отделения НИИ Фтизиатрии и Пульмонологии, легочное отделение Ташкентского Областного противотуберкулезного диспансера, Ташкентского Областного кожно-венерологического диспансера, а также в практическое здравоохранение в виде методической рекомендации «Преимущества перорального раствора Орунгал при лечении кандидозов».

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на заседаниях кафедры кожных и венерических болезней ТМА (2008), на заседании Общества дерматовенерологов г. Ташкента и Ташкентской Области (2008), научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматологии и венерологии» (Карши 2005), (Ташкент, 2006), V съезд дерматовенерологов Республики Узбекистан (Ташкент, 2008), на межкафедральном заседании кафедры кожных и венерических болезней и кафедры микробиологии и фтизиатрии (2009), на научном семинаре при специализированном совете Ташкентской Медицинской Академии (2009).

Опубликованность результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 журнальных статей, 4 тезиса, 1 методические рекомендации.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Текст изложен на 133 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 22 рисунками и 14 таблицами. Библиография включает 226 источников, из них 156 русскоязычных и 70 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Материал и метод исследования.

Клинические наблюдения проводили у 105 женщин в возрасте от 20 до 50 лет с установленным диагнозом туберкулеза легких (ТЛ), получавших лечение в НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РУз в период 2005- 2008 г.г. Группу сравнения составляли 20 здоровых женщин.

Инфильтративная форма туберкулеза легких была установлена у 72(68,5%) больных, фиброзно-кавернозная форма – у 33 (31,4%) Больные ТЛ получали системную специфическую терапию в течение двух и более месяцев, в том числе изониазид, пипразинамид, стрептомицин, соответственно стандартам лечения туберкулеза по системе ДOTS. При ФКТЛ в ряде случаев применялись резервные препараты – фторхинолоны и другие.

Всех больных обследовали с использованием общеклинических методов контроля. Диагноз туберкулеза легких устанавливался в специализированном отделении на основании данных осмотра, рентгенографии легких, результатов туберкулиновых, дыхательных пробы и других физикальных исследований

Обследование на ИППП проводили согласно приказу МЗРУз от 1996г., включало микроскопические и культуральные методы диагностики гонореи, трихомоноза, хламидиоза, уреаплазменной и микоплазменной инфекций, а также серологические исследования на сифилис, обследование на ВИЧ-инфекции. При выявлении УГК женщин, также обследовались их половые партнеры.

Диагноз кандидоза устанавливали на основании результатов клинико-лабораторных исследований до лечения в соответствии с классификацией МКБ-10. Мокроту и отделяемое мочеполового тракта исследовали на грибы рода *Candida* методом микроскопии мазков и путем бактериологического посева на среду Сабуро. Степень колонизации дрожжевыми грибами определяли на основании количественного учета колоний (КОЕ/мл). Выделяли 3 степени обсеменения – 1) сплошной рост колоний, 2) высокая степень колонизации (при наличии 500-1600 КОЕ в 1 мл), и 3) кандиданосительство (менее 500 КОЕ в 1 мл). Выделение чистых культур *Candida* и идентификацию видовой принадлежности проводили с

использованием проростковой пробы (определение герминативных трубок грибов), на основании результатов теста ассимиляции углеводов (ауксиграммы), и теста ферментации углеводов (зимограммы). В исследованиях использовали тест-системы «Auxocolor 2» и «Fongiscreen».

Микробиологические исследования микрофлоры влагалища и цервикального канала проведены у 20 здоровых женщин, у 105 больных туберкулезом легких, в том числе у 60 с развившемся на фоне туберкулеза легких урогенитальным кандидозом. В сравнительном аспекте исследованы спектр и частота высеваемости микроорганизмов, а также их изменения в процессе антимикотической терапии.

Изучение факторов местной защиты гениталий проводили в тех же группах больных. Исследовали активность и титр лизоцима влагалищного секрета по методике Алиева Ш.Р. (2004) и фагоцитарную активность нейтрофилов в вагинальном секрете по методу Антонова А.В. (2002). Концентрацию иммуноглобулинов класса А секреторной фракции (sIgA) определяли по методу Manchini. Микробиологические и иммунологические исследования проводили в лаборатории кафедры микробиологии ТМА (зав. кафедрой Мухаммедов И.М)

Статистическую обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики. Использовали пакет прикладных программ статистического анализа на компьютере IBM Pentium-4 с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию (t) Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$

Результаты собственных исследований.

Среди наблюдаемых больных преобладали женщины в возрасте до 30 лет. Все больные были социально адаптированы и имели постоянное место жительства. Более 62,9% женщин состояли в браке и имели постоянного полового партнера. В социальной структуре преобладали домохозяйки - 53,3%, служащие – 28,6%, студентки колледжей и ВУЗов – 18,1 %.

При микробиологическом исследовании диагноз кандидоза был подтвержден у 85 (80,9%) обследованных женщин, у 20 (19,5%) больных грибы рода *Candida* не выявлялись.

В отделяемом верхних дыхательных путей дрожжевые грибы были обнаружены – у 28 (26,7%) пациенток, в мочеполовой системе – 8 (7,6%). Сочетанное поражение кандидоза дыхательной и мочеполовой системы наблюдалось у 49 (46,7%) больных.

В большинстве случаев отмечалась высокая степень колонизации слизистых как дыхательных, так и мочеполовых путей. В органах дыхания 40 (51,9%) женщин выявлен сплошной рост колоний грибов, у 22 (28,6%) грибы обнаруживались в количестве 500-1600 КОЕ/мл и у 15 (19,5%) пациенток установлено носительство. В урогенитальном тракте сплошной

рост дрожжевых колоний определялся у 28 (49,1%) больных, 500-1600 КОЕ – у 19 (33,3%), носительство – у 10 (17,6%). Больше половины обследованных с высокой степенью колонизации грибами получали продолжительную специфическую терапию по поводу туберкулеза.

При культуральном исследовании отделяемого урогенитального тракта *C.tropicalis* – 30 (52,6%), *C.albicans* – 21 (36,8%), *C.glabrata* – 2 (3,5%), *C.crusei* – 4 (7,0%). При культуральном исследовании мокроты у 41 (53,2%) выявлено *C.albicans*, *C.tropicalis* – 28 (36,3%), *C.crusei* – 5 (6,5%) и *C.glabrata* – 3 (3,9%) обследованных женщин.

В клинической структуре кандидоза наиболее часто выявлялся урогенитальный кандидоз у 57 (54,2%) больных. Из них у 32 (56,1%) больных отмечался кандидозный кольпит, у 15 (26,3%) – эндоцервицит и у 10 (17,5%) - уретрит. Диагноз кандидоза, подтверждался микроскопическим обнаружением в соскобах из цервикального канала и заднего свода влагалища грибов рода *Candida*. У 20 (19,0%) больных урогенитальный кандидоз протекал остро с давностью заболевания не более 2 месяцев. В остальных случаях отмечалось хроническое течение вульвовагинального кандидоза, характеризующееся частыми рецидивами - 4 и более эпизодов в течение 1 года. По особенностям клинической картины выделяли псевдомембранозную (молочница) и эритематозную (атрофическую) формы заболевания.

Другим более тяжелым вариантом течения хронической формы, являлся персистирующий вульвовагинальный кандидоз. Симптомы заболевания характеризовались незначительной гиперемией преддверия влагалища, иногда на слизистых больших и малых половых губ в области задней спайки вследствие хронического раздражения выделениями имели место папулезно - везикулезные элементы с той или иной степенью выраженности, обычно стихая после проведенного лечения. Наблюдался у 5 женщин получавших антимикотическую терапию Орунгал раствором. Основными симптомами были зуд - 50,9%, выделения жжение - 19,3%, гиперемия у 50,9%, отечность – 29,8%, налеты – 61,4%.

В острой стадии заболевания при осмотре выявлялась гиперемия и отечность вульвы, клитора, половых губ. Между малыми половыми губами располагались легко снимаемые белые творожистые пленки. На границе слизистой и кожи у входа во влагалище образовывались трещины. На слизистой влагалища, реже шейки матки, располагались небольшие точечные диаметром до 0,5 см плотные белесоватые пленки налета. В острой стадии налеты снимались с трудом, слизистая оболочка под ними была склонна к кровоточивости. Слизистая влагалища при острой форме и выраженных обострениях хронических форм диффузно гиперемирована, яркая гиперемия отмечается под налетом и, по его периферии.

При хронической рецидивирующей форме заболевания клинические симптомы были выражены по-разному в зависимости от состояния ремиссии или обострения, как правило, жалобы усиливались перед очередным менструальным циклом. Хронические стадии кандидоза отличались меньшей

распространенностью поражений, менее интенсивной гиперемией и отечностью, легко отходящими немногочисленными пленками налета. При эритематозной / атрофической разновидности вагинального кандидоза налет отсутствовал.

Длительность заболевания до 2-х недель наблюдалось у 25 (43,8%), от 2-4 недель - 20 (35,1%), от 1-2 мес. - 12 (21,0%) пациенток.

Среди сопутствующих заболеваний отмечались хроническая обструктивная болезнь легких у 10 (9,5%), инфекционный гепатит у 4 (3,8%), сахарный диабет у 5 (4,8%), гастрит у 15 (14,3%), холецистит у 17 (16,2%).

Анализ результатов микробиологических исследований спектра и частоты высеваемости микроорганизмов со слизистых гениталий у женщин контрольной группы, показал, что микрофлора влагалища и цервикального канала довольно разнообразна. Во влагалище среди анаэробных микроорганизмов доминируют лактобактерии: при этом их количество составляет $5,52 \pm 0,17$ КОЕ/мл, реже определяются пептострептококки – у 20 женщин в количестве в среднем $2,37 \pm 0,17$ КОЕ/мл ($P < 0,001$). В целом кокковая флора превалирует над палочковидными бактериями (рис 1, 2)

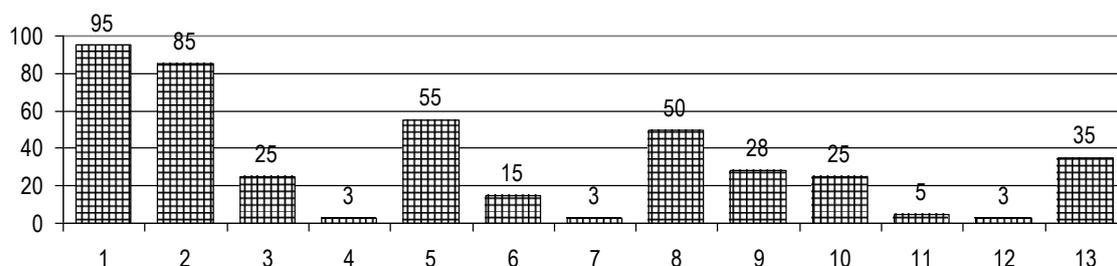
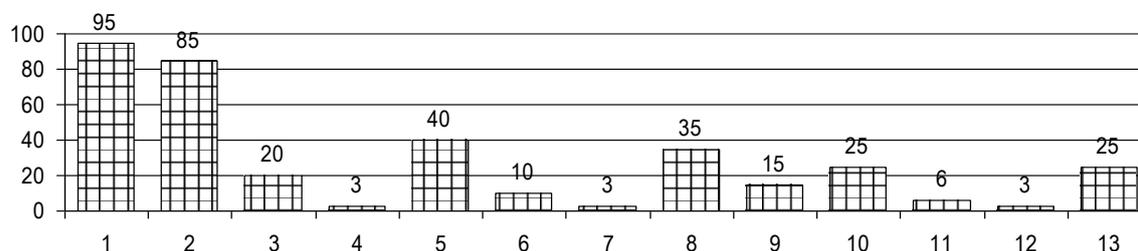


Рис.1 Спектр и частота встречаемости микробов в гениталиях у женщин (влагалище)

Анаэробная микрофлора цервикального канала у здоровых женщин более богата, чем факультативная группа. Также преобладают лактобактерии. В факультативной группе количественные различия не достоверны, но по сравнению с вагинальным содержимым почти для всех микроорганизмов показатели ниже (рис 1.2).



1- лактобактерии, 2- бифидобактерии, 3- пептострептококки, 4- золотистый стафилококк, 5- эпидермальный стафилококк, 6- сапрофитный стафилококк, 7- стрептококки А группы, 8- стрептококки Д группы, 9- лактопозитивные эшерихии, 10- дифтероиды, 11- кандиды, 12- гарднереллы.

Рис.2 Спектр и частота встречаемости микробов в гениталиях у женщин (цервикальный канал)

Проведены сравнительные исследования микрофлоры гениталий у женщин с туберкулезом легких. Отмечалось уменьшение анаэробной флоры и увеличение высеваемости микробов факультативной группы. Наиболее достоверные изменения отмечались в культурах лакто- и бифидобактерий, их количество уменьшилось более, чем на 2-3 порядка и составило $6,70 \pm 0,15$ КОЕ/мл при норме равной $4,80 \pm 0,12$ КОЕ/мл ($P < 0,001$). В связи с этим значительно возросли значения рН в нейтральную сторону, обеспечив беспрепятственное развитие факультативных микроорганизмов.

Действительно, общее количество факультативных микробов было на 2 порядка выше, чем в норме. Существенно выросло количество и грамположительной, и грамотрицательной флоры влагалища. Появились микробы, не свойственные данному биотопу. Например, у 20 больных высевался как золотистый стафилококк в количестве $1,80 \pm 0,10$ КОЕ/мл. У больных выявлялись патогенные стрептококки группы А, также в высоких значениях $2,82 \pm 0,12$. Известно, что эти микроорганизмы обладают большим набором факторов патогенности, по всей видимости, именно они будут определять дальнейший прогноз патологических процессов развивающихся во влагалище. Кроме того, обнаруживаются гарднереллы и микоплазмы, в количествах, превышающих контрольные. Значительно возрастает количество грибов рода *Candida*, которые, сами по себе могут поддерживать в этом биотопе дисбактериоз и усугублять течение основного заболевания. В цервикальном канале отмечались аналогичные изменения, но в менее выраженном количественном выражении (рис 3, 4).

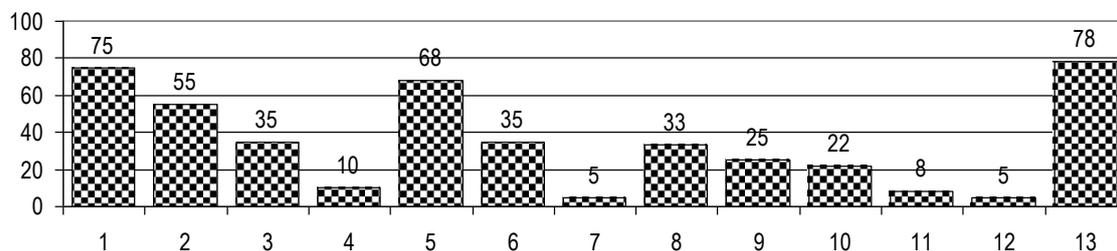
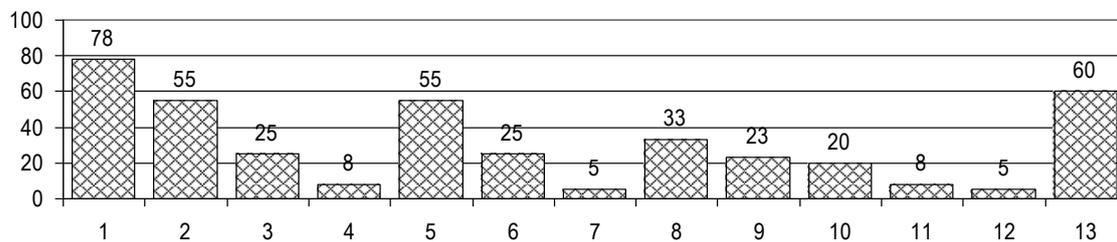


Рис. 3 Спектр и частота встречаемости микробов в гениталиях у женщин больных ТЛ. (влагалище)



1- лактобактерии, 2- бифидобактерии, 3- пептострептококки, 4- золотистый стафилококк, 5- эпидермальный стафилококк, 6- сапрофитный стафилококк 7- стрептококки А группы, 8- стрептококки Д группы, 9- лактопозитивные эшерихии, 10- дифтероиды, 11- кандиды, 12- гарднереллы.

Рис. 4 Спектр и частота встречаемости микробов в гениталиях у женщин больных ТЛ. (цервикальный канал)

В группах сравнения изучали показатели местных факторов защиты гениталий. У пациенток основной группы титр лизоцима и уровень иммуноглобулина класса А (s Ig A) секреторной фракции снижен по сравнению с контрольными данными почти в 2 раза и составили $13,5 \pm 0,5$ мг/% (в норме $2,52 \pm 1,0$ мг/%) и $0,90 \pm 0,01$ г/л (в норме $0,165 \pm 0,01$ г/л) соответственно. Аналогично снижались показатели фагоцитоза. Это свидетельствует о развитии приобретенного местного иммунодефицитного состояния, что в свою очередь способствует росту микрофлоры и развитию дисбиотических изменений.

Таким образом, различные формы туберкулеза легких на фоне продолжительной антибактериальной терапии зачастую осложняются вторичным кандидозом слизистых оболочек различной локализации, в особенности уrogenитального тракта. Клинические проявления острого и хронического уrogenитального кандидоза сочетаются с глубокими изменениями микробиоценоза гениталий и факторов местной защиты, что требует соответствующего лечения.

С целью коррекции микотических осложнений у больных туберкулезом легких предложен метод комбинированной терапии с сочетанием специфических противотуберкулезных препаратов и современного антимикотического средства «Орунгал». Для изучения эффективности «Орунгала» больных разделили на 2 группы сравнения по 30 больных. В основной группе больные получали на фоне противотуберкулезной терапии пероральный раствор «Орунгал» (итраконазол) в дозе по 200 мг 2 раза в день в течение четырех недель. Во 2 группе назначали антимикотический препарат «Низорал» (кетоконазол) в дозе 200 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 4-х недель.

Клиническую эффективность оценивали на основании динамики клинических проявлений уrogenитального кандидоза, результатов микробиологических и иммунологических исследований, а также динамики туберкулеза легких. Микологические исследования проводили через 3, 7 и через 10 дней после завершения лечения. Отдаленные результаты через 1-2 месяца.

При лечении орунгалом клинический эффект отмечался уже на 2-й день: значительно уменьшились гиперемия влажной кожи, интенсивность зуда, количество выделений, дизурические явления. Полное исчезновение объективных клинических признаков заболевания в виде отсутствия гиперемии, выделений, отсутствия жалоб на зуд, жжения в среднем отмечалось на 7 день лечения. При повторном контрольном обследовании спустя 10 дней после окончания лечения сохранялась положительная динамика клинических и лабораторных показателей.

При лечении низоралом (кетоконазол) также отмечалась позитивная динамика, сроки регресса клинических проявлений были больше. Так, только 11 (36,7%) женщин отметили существенное улучшение на 6-7 дни лечения в

виде уменьшения воспаления, гиперемии, уменьшение зуда, жжения. Полная ремиссия отсутствие характерных выделений, зуда, жжения отмечалась к концу курса лечения на 13-14 день. В остальных случаях клиническое улучшение отмечалось в среднем на 10-11 дни лечения, а клиническое выздоровление – на 17-19 дни.

При лечении «Орунгалом» отмечалась нормализация состояния микрофлоры как во влагалище, так и в цервикальном канале. Так, во влагалищном выделении существенно выросло высеваемость общего количества анаэробов, при этом достоверно увеличилось высеваемость лактобактерий, так их количество составило $4,50 \pm 0,14$ КОЕ/мл, при норме равной $5,52 \pm 0,17$ КОЕ/мл. Особенно впечатляют позитивные сдвиги в факультативной флоре влагалища. Существенно уменьшилось количество грамотрицательных и грамположительных микробов, отмечалась элиминация гарднерел и микоплазм, достоверно уменьшилось количество *Candida* ($2,60 \pm 0,07$ КОЕ/мл при норме равной $2,10 \pm 0,11$ КОЕ/мл).

В процессе традиционной терапии отмечены позитивные изменения микрофлоры гениталий. Так, во влагалище общее количество анаэробов достоверно повысилось, и что особенно позитивно - существенно увеличилось количество лактобактерий. В факультативной группе микробов также произошли позитивные сдвиги - существенно снизилась высеваемость, грамположительных и грамотрицательных микробов, грибов рода *Candida*. Так, их количество составило $3,60 \pm 0,12$ КОЕ/мл при норме равной $2,10 \pm 0,11$ КОЕ/мл. В то же время, полной нормализации микробиоценоза не отмечалось.

Более выраженные достоверные позитивные сдвиги произошли в цервикальном канале. Так, общее количество анаэробов и лактобактерий приблизились к контрольным данным. В факультативной группе позитивные сдвиги настолько впечатлительны, что фактически 5 видов микробов подверглись элиминации, это штаммы золотистого стафилококка, пиогенного стрептококка, эшерихии, гарднереллы и микоплазмы, да и другие группы микробов фактически близки к контрольным показателям.

Результаты микробиологических исследований указывают, что применение «Орунгала» положительно влияет на состояние флоры гениталий, у женщин с туберкулезом легких, осложненным кандидозом.

Позитивные изменения отмечались в динамике показателей местного иммунитета и были более выражены при лечении Орунгалом .

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата «Орунгал» и позволяют рекомендовать использование его в клинической практике. Препарат способствует нормализации микрофлоры влагалища, стабилизации факторов местной защиты (неспецифического иммунитета), что оказывает благоприятное действие как на кандидозные поражения, так в целом и на лечение основного заболевания. Назначение перорального раствора «Орунгала» удобно для топического лечения

урогенитального кандидоза и микотических поражений слизистых другой локализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы.

1. Кандидозные осложнения развиваются у большинства больных туберкулезом легких (80,9%) при инфильтративной и фиброзно-кавернозной формах. Частота развития вторичных кандидозных поражений зависит от тяжести основного инфекционного процесса и продолжительности специфической терапии. У 57(54,2%) больных туберкулезом легких развивается уrogenитальный кандидоз, обусловленный патогенными штаммами *C.albicans* и *c.tropicalis*. Высокая степень колонизации слизистых увеличивает риск генерализации и диссеминации кандидоза и затрудняет терапию туберкулеза и требует соответствующей коррекции.

2. У женщин, больных туберкулезом, во влагалище и цервикальном канале отмечается количественное уменьшение лактобактерий более чем 2-3 раза, и других микробов анаэробной группы, что способствует переходу рН в нейтральную среду и беспрепятственному росту факультативных микроорганизмов. В составе микрофлоры появляются несвойственных данному биотопу золотистый стафилококк, патогенные стрептококки группы А, гарднереллы, микоплазмы и дрожжевые грибки, что в целом поддерживает дисбиотический процесс.

3. Дисбиотические нарушения в уrogenитальном тракте сопровождаются значительным угнетением местных факторов защиты с развитием приобретенного иммунодефицита, что выявляется в снижении титров лизоцима, уровня секреторного IgA и показателей фагоцитоза.

4. В процессе комплексной терапии сочетанных туберкулезно-кандидозных поражений назначение препарата «Орунгал» в виде раствора для приема внутрь способствовало регрессу клинических симптомов уrogenитального кандидоза, нормализации микрофлоры влагалища и цервикального канала, восстановлению факторов местного иммунитета. Препарат может быть рекомендован для монотерапии и профилактики грибковых осложнений при комплексном лечении туберкулезной инфекции.

Практические рекомендации.

1. Учитывая частоту выявления кандидозных осложнений у больных различными формами туберкулеза, в особенности при длительной терапии, рекомендовано в комплекс терапии включать антимикотический препарат.

2. При отсутствии клинических симптомов кандидоза любой локализации в превентивных целях рекомендуется больным с туберкулезом назначать раствор «Орунгал» по 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней.

3. При наличии острого УГК у женщин раствор «Орунгал» следует назначать по 400 мг в сутки в течение двух недель.

4. При хроническом УГК следует назначать по 200 мг 2 раза в день в течение двух недель, с последующим повтором курса терапии (в течение 2-х недель), в период первого менструального цикла.

5. Для местной терапии рекомендуется раствор Цитеал в разведении 1:10 активный как в отношении *C.albicans*, так в отношении других микроорганизмов (гарднерел, микоплазм).

6. Продолжительность антимикотической терапии определяется объемом специфической противотуберкулезной терапии и тяжестью клинических проявлений, должна определяться индивидуально. При необходимости длительной терапии Орунгал может быть заменен аналогом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Ваисов А. Ш., Саипов С. С., Саипова Н. С. Эффективность дифлюкана при кожно-слизистом кандидозе у лиц с различными факторами риска // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: Сборник научных трудов научно-практической конференции дерматологов. – Самарканд, 2004. – С. 225.

2. Ваисов А. Ш., Саипова Н. С., Ахатов И. М. Частота встречаемости грибов рода *Candida* у больных туберкулезом // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2005. - №1. – С. 54-56.

3. Ваисов А. Ш., Саипова Н. С., Агзамходжаева С. С., Ваисов И. А. Факторы риска развития кандидоза, особенности его течения, методы диагностики и лечения // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2006. - №1-2. – С. 61-67.

4. Саипова Н. С. Особенности течения кандидоза у больных с туберкулезом // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: сборник тезисов. – Ташкент, 2006. – С. 136-137.

5. Ваисов А. Ш., Саипова Н. С., Джумаев Н. Д. Урогенитальный кандидоз у больных туберкулезом // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: сборник тезисов. – Ташкент, 2006. – С. 74-75.

6. Исмаилова Г. А., Бекмурадова Э. Э., Саипова Н. С. Клиническая эффективность тербизила в терапии грибковых инфекций у взрослых и детей // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: Сборник научных трудов научно-практической конференции дерматологов. – Карши, 2005. – С. 172.

7. Ваисов А. Ш., Саипова Н. С., Белоцерковец В. Г., Джумаев Н. Д. Опыт применения Орунгал раствора у женщин больных туберкулезом легких // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2007. - №4. – С.

8. Ваисов А. Ш., Саипова Н. С. Преимущества перорального раствора Орунгал при лечении кандидозов: Методические рекомендации. – Ташкент, 2008.- С. 24

9. Саипова Н. С. Применения перорального «Орунгал» раствора в терапии кандидоза // Материалы V съезда дерматовенерологов Республики Узбекистан. – Ташкент, 2008. – С. 115.

10. Саипова Н. С. Оценка эффективности интраконазола при терапии кандидоза у женщин с хроническим туберкулезом легких // Лікарська справа. Врачебное дело. – Киев, 2009г. № 5-6 С.64-69.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Н. С. Саипованинг 14.00.01 – Тери ва таносил касалликлари ихтисослиги бўйича «Микологик ва иммунологик текширув натижаларини инобатга олган холда ўпка силли беморларда урогенитал кандидозни комплекс даволаш усулини ишлаб чиқиш» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг мухим) сўзлар: кандидоз, микробиология, махаллий химоя, Орунгал эритмаси.

Тадқиқот объектлари: 19дан 50 ёшгача бўлган, кандидоз билан асоратланган ўпка сили касалигидан даволанаётган 105 аёл.

Ишнинг мақсади: этиопатогенетик омилларни инобатга олган холда ўпка сили билан касалланган аёлларда урогенитал кандидозни даволаш усулларни такомиллаштириш.

Тадқиқот методлари: клиник, микробиологик, иммунологик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Ўпка сили инфилтратив ва фиброз каверноз турили беморларда кандидоз ривожланишининг баъзи патогенетик аспекти ва омиллари ўрганиб чиқилди. Аёлларда ўпка сили сурункали турлари узоқ давом этган холатларда таносил-пешоб тракти шиллик қабатида ачитқи замбруғ колониялари билан юқори даражада шикстланиши ва урогенитал кандидоз манифест турлари ривожланиши аниқланди. Ўпка сили билан касалланган беморлар зарарланган ўчоқларида *Candida* синфига мансуб замбруғлар таркиби ўрганиб чиқилди. Қин микробиоцинози ўзгаришлари ва аёллар гениталийси махаллий иммунитетни кўрсаткичлари ўрганилди, сил-кандидоз инфекцияси биргаликда кечган холатлар махаллий иммунитетнинг тутган ўрни бахоланди, ҳамда силга қарши специфик даволаш жараёнида ундаги ўзгаришлар аниқланди. Сил билан касалланган беморларда микотик асоратлар профилактикаси, урогенитал кандидозда махаллий ва тизимли коррекциялашда “Орунгал” эритмаси антимикотик терапия принциплари ишлаб чиқилди.

Амалий аҳамияти: олинган натижалар сил касали билан зарарланган беморларда урогенитал кандидозни даволашда ижобий натижаларни беради, силга қарши специфик даволаш жараёнида микотик асоратларни олдини олади ва асосий касалликни даволаш самарадорлиги оширади.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Тадқиқотларнинг асосий фикр мулохазали Фтизиатрия ва Пульмонология ИТИ ўпка касалликлари бўлими, Тошкент вилоят тери-жинсийкасалликлари диспансери, Вилоят сил касалликлари диспансери ўпка касалликлари бўлими иш фаолиятида қўлланилмоқда, амалий тиббиётга «Преимущества перорального раствора Орунгал при лечении кандидозов» услубий қўлланма шаклида жорий этилган.

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: тери ва таносил касалликлари.

РЕЗЮМЕ

диссертации Н. С. Саиповой на тему: «Разработка комплексной терапии урогенитального кандидоза у больных туберкулезом легких с учетом микологических и иммунологических исследований» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.11 – Кожные и венерические болезни

Ключевые слова: кандидоз, микробиология, местная защита, Орунгал раствор.

Объект исследования: 105 женщин в возрасте от 19 до 50 лет, получавшие лечение по поводу туберкулеза легких, течение которого осложнено кандидозом.

Цель работы: является совершенствование терапии урогенитального кандидоза у женщин с туберкулезом легких с учетом этиопатогенетических факторов риска.

Методы исследования: клинические, микробиологические, иммунологические.

Полученные результаты и их новизна: Впервые изучены некоторые патогенетические аспекты и факторы риска развития кандидоза у больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. У женщин с длительными хроническими формами туберкулеза легких отмечена высокая степень колонизации дрожжевыми грибами слизистой мочеполовой системы с развитием манифестных форм урогенитального кандидоза. Установлены изменения микробиоценоза влагалища и некоторых показателей местного иммунитета гениталий у женщин, также дана оценка роли местного иммунитета при сочетанной туберкулезно-кандидозной инфекцией, а также в процессе специфической противотуберкулезной терапии. Разработаны принципы профилактики микотических осложнений у больных туберкулезом и схемы местной и системной корригирующей антимикотической терапии урогенитального кандидоза «Орунгал» раствором.

Практическая значимость: Разработан эффективный патогенетический метод терапии урогенитального кандидоза у больных с туберкулезом легких. Микробиологические методы позволили выяснить некоторые аспекты механизма развития вторичного кандидоза, у больных с туберкулезом. Предлагаемый метод позволяет повысить эффективность терапии урогенитального кандидоза у больных туберкулезом, а также профилактике микотических осложнений при проведении специфической противотуберкулезной терапии.

Степень внедрения и экономическая эффективность: результаты исследований внедрены в работу легочного отделения НИИ Фтизиатрии и Пульмонологии, Ташкентского Областного кожно-венерологического диспансера, легочное отделение Областного противотуберкулезного диспансера.

Область применения: дерматовенерология.

RESUME

Thesis of Saipova N.S on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences on a specialty 14.00.11 – Skin and venereal diseases, subject: “Development of the complex therapy of the urogenital candidiasis of the pulmonary tuberculosis diseased taking into account mycological and immunologic studies”

Key words: candidiasis, microbiology, local protection, “Orungal” grout.

Subject of research: 105 women in a 19 to 50 years old range, undergone the treatment of the pulmonary tuberculosis, which was complicated with candidiasis.

Purpose of work: is perfection of the urogenital candidiasis therapy of the women with pulmonary tuberculosis taking into account etiopathogenetic risk’ factors.

Method of research: clinical, microbiological, and immunological.

The results obtained and their novelty: some of pathogenetic aspects and the risk factors of the candidiasis development of the infiltrative fibro-cavernous pulmonary tuberculosis have been studied for the first time. Women with the prolonged chronically forms of the pulmonary tuberculosis had been marked with the high degree colonization of the mucous urogenital system’ yeast funguses with development of the urogenital candidiasis’ manifesto forms. The changes of the vagina’ microbiota and some parameters of the local immunity of women’ genitals have been defined. The assessment of the local immunity’ role in combination with the tuberculosis-candidiasis infection and within the process of the specific anti tuberculosis therapy also has been made. The principles of the prophylaxis of the mycotic complications of the tuberculosis diseased and the schemes of the local and systematic corrigent anti mycotic urogenital candidiasis therapy with “Orungal” grout.

Practical value: elaborated effective pathogenetic method of treatment urogenital candidiasis of the ill with pulmonary tuberculosis. Mycobiology method was allow elucidated the mechanize development second candidiasis at ill with tuberculosis. The received results contribute to the urogenital candidiasis’ treatment effectiveness improvement of the tuberculosis diseased, and also in prophylaxis of the mycotic complications within the process of the specific antituberculous therapy, thereby its effectiveness improvement.

Degree of embed and economic effectiveness: the results of research have been applying in the working process of the Phthisiology and Pulmonology SRI’ pulmonary department, Tashkent oblast dermatovenerologic dispensary, pulmonary department of the oblast’ antituberculous dispensary.

Field of application: dermatovenerology.

Соискатель _____

