

**М.Е. Радзинский,
И.М. Ордянец**

Кафедра акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии РУДН,

г. Москва

Профилактика послеродовых инфекций у женщин с кандидозным вульвовагинитом

В последние годы как в РФ, так и во многих странах мира проблема вульвовагинитов приобрела особую значимость. Это обусловлено рядом объективных факторов. К объективным факторам несомненно относятся устойчивая тенденция распространения заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП) – в 2006 г. исполнилось 10 лет со времени констатации Комитетом Минздрава РФ факта "эпидемиологического распространения" ЗППП в стране; аборт как метод регулирования рождаемости; увеличение числа женщин, страдающих различными экстрагенитальными заболеваниями, снижающими иммунорезистентность организма, а также гинекологическими заболеваниями воспалительной этиологии (В.Е.Радзинский, 1998; В.И.Кулаков, 1999; М.В.Никитин, 2004). Субъективными причинами увеличения дисбиотических и инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий следует признать нерациональное, зачастую необоснованно назначенное противомикробное лечение несуществующих заболеваний вследствие неправильной трактовки результатов лабораторных исследований врачами, в частности качественной ПЦР, а также самолечение различными безрецептурными препаратами с антимикробным действием.

Микроэкология гениталий за последние 25 лет претерпела существенные изменения и в настоящее время представлена условно-патогенной флорой. Как видно, обнаружение любого из представленных микроорганизмов не является показанием к лечению без наличия клинических и бактериологических данных о воспалительном процессе.

Как показали наши исследования (Н.Ю.Сакварелидзе, 2005), назначение дезинфектантов без показаний достигает 90% у женщин, подвергнутых ПЦР – диагностике на так называемую урогенитальную инфекцию.

Постулат: качественная ПЦР информативна только для диагностики и элиминации инфектов, которых никогда не должно быть во влагалище – гонококк, хламидия, трепонема, трихомонада. К сожалению, чаще всего не диагностируются трихомонады, "консервирующие" гонококки и хламидии (Д.В.Рюмин, 2002) с последующим развитием «рецидивирующих» урогенитальных инфекций, тре-

бующих все большего числа и дозы антибиотиков, следствием чего всегда является микотическое поражение.

Патогенез кандидоза половых органов сложен и недостаточно изучен. Начальным этапом развития кандидозной инфекции служит прикрепление возбудителя (адгезия) к слизистой оболочке и колонизация грибов. Ряд исследователей свидетельствует о влиянии половых стероидов на активность адгезии, причем максимальная ее выраженность отмечается в фолликулярную фазу цикла. Стероидные гормоны способны влиять на адгезию грибов как непосредственным, так и опосредованным способом, изменяя содержание гликогена, рН среды и некоторые показатели иммунной защиты, которые в свою очередь могут оказывать заметное действие на жизнедеятельность грибов и их адгезию. Кроме того, в ходе менструального цикла происходят качественные и количественные изменения бактериальной флоры влагалища, которая способна подавлять рост грибов рода *Candida* и конкурировать с ними за участки, связанные на клетках эпителия.

Вторым этапом патогенеза вагинального кандидоза является преодоление тканевого барьера. В данном случае важное значение имеет клеточный иммунитет. Это выражается в снижении хемотаксиса, нарушении отдельных этапов процесса фагоцитоза. По мнению большинства авторов, результаты исследования свидетельствуют, что потенциальная клеточная реактивность у больных кандидозом сохранена, но она чем-то блокирована. О наличии же потенциальной активности лимфоцитов свидетельствуют сохраняемая положительная реакция на антигены другой природы, а также случаи улучшения иммунологических показателей после лечения иммуномодуляторами. Установлено, что грибы обладают разнообразными факторами, блокирующими хемотактанты, опсоны, препятствующими взаимодействию антител с фагоцитами и комплектом, а также выделяют протеазы, с которым связывают ослабление местного иммунитета. Поэтому изучению этих аспектов придается большое значение.

Завершающий третий этап патогенеза заключается в инвазии кандидозных возбудителей в ткани, сосуды, что приводит к развитию системных и генерализованных форм канди-

доза. Предрасполагающими факторами являются: дисбактериоз, болезни обмена, расстройство нервной системы, изменение белковообразовательной функции печени, диспротеинемия. Чаще всего поражаются органы пищеварительной системы (слизистая оболочка рта, глотки, средней трети пищевода, желудок и кишечник), проявляющиеся в виде гастрита, энтерита, колита. Кандидоз дыхательных путей занимает второе место среди системных кандидозов.

По мере возрастания роли грибов как возбудителей заболеваний осуществлялись разработка и совершенствование средств лечения грибковых инфекций.

Большинство препаратов – фунгистатические средства, не убивающие, а лишь останавливающие размножение грибов. Введение в терапевтическую практику первых производных имидазола явилось началом нового периода в лечении грибковых заболеваний, характеризующихся наличием препаратов широкого спектра противогрибкового действия, подавляющих рост грибов. Механизм действия противогрибковых препаратов связан с воздействием на основные ферменты, влияющие на процесс биосинтеза эргостерола – основного компонента клеточной мембраны гриба, однако уровень воздействия различен. Как известно, синтез эргостерола проходит стадии: ацетил – коэнзим А – сквален – ланостерин – эргостерол. При этом *полиеновые антибиотики* – вызывают нарушение собственно эргостерола.; *аллиламины* – подавляют синтез стеринов в грибной клетке, *морфины* – ингибируют ферменты, специфичные для процесса биосинтеза стеринов в грибной клетке, *имидазолы* – нарушают синтез эргостерола. Вместе с тем недостатком многих противогрибковых препаратов является отсутствие фунгицидного действия в низких (наиболее безопасных) концентрациях, зависимость эффективности от физико-химических условий во влагалище, недостаточная комплаентность схемы лечения. Этим объясняется, почему продолжается разработка новых противогрибковых средств. Поиск новых схем терапии кандидозного вульвовагинита с применением препаратов, обладающих адекватным спектром действия, с одновременным воздействием непосредственно на возбудителя и на все возможные системные резервуары дрожжеподобных грибов является важной задачей для исключения возможных рецидивов.

Цель исследования:

Оценить восстановление нормоценоза влагалища беременных с кандидозным вульвовагинитом с помощью нового противогрибкового препарата "Залаин" (сертаконазол).

Характеристика и состав препарата «Залаин»

Залаин (сертаконазол) – производное имидазола и бензотиофена, является эффективным и безопасным средством для лечения вульвовагинального кандидоза. Азоловая группировка в составе молекулы сертаконазола обеспечивает фунгистатический механизм действия Залаина. Он базируется на наличии в сложной структуре клеточной мембраны грибов ригидной дисковидной молекулы эргостерола. Это соединение регулирует внутреннюю "подвижность", или "текучесть" мембраны. Залаин (сертаконазол) нарушает синтез эргостерола клеточной мембраны грибов, чем вызывает нарушение устойчивости и плотности мембраны и тормозит развитие грибов.

Новая противогрибковая молекулярная структура в составе сертаконазола (Залаина) 3,7-двузамещенный бензотиофен обеспечивает его фунгицидную активность в низких концентрациях с прямым влиянием на плазматическую мембрану грибов. Действием бензотиофена также объясняется и активность Залаина (сертаконазола) в отношении штаммов грибов с перекрестной резистентностью к другим имидазолам. Залаин (сертаконазол) при интравагинальном применении обладает 0-й биодоступностью, не обнаруживается в плазме и моче, в связи с чем возможно его применение во время беременности.

Дизайн клинического изучения

Под наблюдением находилось 46 женщин в возрасте 25–30 лет, из них 30 с кандидозным вульвовагинитом (основная группа) и 16 – с физиологическим течением беременности и родов (контрольная группа). Клинический мониторинг беременных осуществлялся через неделю от момента начала лечения и через 4 нед. после его завершения. Все лабораторные исследования проводились перед началом лечения, через неделю от момента начала лечения и через 4 нед. после его завершения. Количественный бактериологический анализ микрофлоры гениталий также проводили трижды. Таким образом, первое исследование служило базовым значением, результат второго исследования характеризовал клиническую эффективность применявшегося препарата, а третье – восстановление микробиоценоза гениталий.

Все пациентки основной группы для лечения кандидозного вульвовагинита получали местную монотерапию однодневным курсом препарата "Залаин": по 1 свече (300 мг) глубоко в задний свод влагалища на ночь.

Через неделю после лечения пациенткам проводилось повторное микроскопическое и культуральное исследование. При отсутствии клинического и микологического излечения назначали повторное однократное введение 300 мг препарата в задний свод влагалища с повторным контролем спустя еще 7 дней. Таким образом, каждой пациентке проводилось 3-кратное контрольное исследование: через 7, 14 и 30 дней.

При каждом визите больной проводилось анкетирование с целью выявления возможных нежелательных эффектов.

При опросе пациенток с кандидозным вульвовагинитом через неделю от начала лечения все женщины отмечали исчезновение жалоб и указывали на значительное улучшение самочувствия.

Клинические исследования показали, что основная часть пациенток (73,3%) отмечали исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания уже на следующий день после применения препарата. Слабовыраженный зуд во влагалище (1 балл) и умеренные бели (2 балла) беспокоили лишь 26,7% женщин. Слабые клинические проявления вульвовагинального кандидоза (1 балл) через 7 дней при контрольном осмотре беспокоили 13,3% женщин, что потребовало назначения повторного курса терапии. Через 14 дней клинические проявления вульвовагинального кандидоза не выявлены ни в одном случае.

Следует отметить, что аминный тест не дал ложноположительных результатов у обследованных пациенток. У всех пациенток аминный тест был отрицательным. Что касается выявления "ключевых" клеток, то у 16,7% женщин с вагинальным кандидозом были обнаружены "ложноключевые" клетки.

Результаты восстановления микроэкологии гениталий оценивались по основным показателям бактериоскопического и бактериологического исследования. Влияние проводимой терапии на степень чистоты влагалищных мазков у пациенток с вагинальным кандидозом после лечения представлено следующим образом: у 13,3% – I степень чистоты и у 86,7% – II степень чистоты.

При бактериологическом исследовании у пациенток с вагинальным кандидозом изучена микроэкология влагалища с включением широкого спектра условно-патогенных микроорганизмов. Из представленных данных следует, что у всех пациенток до лечения были обнаружены грибы рода *Candida*, в концентрации выше 10^7 КОЕ/мл. При изучении спектра кандидозной флоры у обследованных женщин установлено наличие только *Candida albicans* в 36,8% случаев и наличие *Candida albicans* в сочетании с *Candida krusei* – 3,8% случаев, с *Candida tropicalis* – 19,2%, с *Candida parapsilosis* – 5%, с *Candida glabrata* – 12,9%, с *Candida spp.* – 22,3% и в сочетании с плесневыми грибами – 6,7% случаев.

Лактобактерии были обнаружены у 80% пациенток в титре 10^5 – 10^6 КОЕ/мл, бифидобактерии у 63,3% пациенток в титре 10^3 КОЕ/мл. У 83,3% пациенток выделяли микробные ассоциации, в которые в основном входили аэробы *Enterococcus faecalis* (17,6%), *St. epidermidis* (14,7%), *Escherichia coli* (10,3%) и др. Из анаэробов в низких титрах встречались *Pr. Melaninogenica* (4,4%), *P. magnus* (2,9%) и *Eubacterium spp.* (2,9%). У этих больных аэробы

были представлены 8 видами бактерий, а анаэробы – 3 видами бактерий.

Результаты микробиологического исследования подтвердили эффективность проводимой терапии. При контрольном микробиологическом исследовании после комплексной терапии отмечалось восстановление микроэкологии влагалища. У 83,3% пациенток в посевах грибы не обнаруживались, а у 16,7% – грибы рода *Candida* обнаруживались в низком титре $3 \lg$ КОЕ/мл, что соответствует нормальной картине биоценоза влагалища, другие условно-патогенные микроорганизмы в посевах выявлялись в 26,6% случаев. Лактобактерии и бифидобактерии обнаруживались в 100% случаев.

Залаин является синтетическим противогрибковым средством, обладающим возможностью элиминировать широкий спектр колоний дрожжевых грибов из глубоких слоев тканей, что позволяет лечить устойчивые формы кандидоза, в том числе и у беременных. Препарат не вызывает побочных явлений, которые являлись бы показанием для прерывания лечения; длительно сохраняется в тканях и медленно выделяется из них; действует в течение длительного времени после однократного введения, чем обеспечивает профилактику рецидивов.

Кроме выраженного антимикотического эффекта Залаин действует в том числе и на неспецифическую флору (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Bacteroides spp.*).

Высокая клиническая эффективность Залаина, короткий курс лечения, удобство применения, отсутствие каких-либо побочных эффектов в ходе исследования позволяют нам считать этот препарат наиболее перспективным в лечении вульвовагинального кандидоза, в том числе в сочетании с неспецифическим вагинитом, у беременных женщин.

Литература

1. Кулаков В.И., Сухих Т.Т., Ванько Л.В. Иммунология репродукции. *Вестн. РАМН.* 1999; 4: 44–8.
2. Никитин М.В. Особенности биоценозов и адгезии лактобактерий и *S.albicans* при физиологической и осложненной гестозом беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
3. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Профилактика послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний у матерей с кольпитом. Тезисы докл. Всерос. науч.-практ. конференции "Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии". СПб., 1998.
4. Рюмин Д.В. Особенности микробиоценоза половых путей больных с урогенитальным хламидиозом. *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин.* 1997; 2: 29–32.
5. Сакварелидзе Н. Беременность и роды при различных биоценозах влагалища: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005

Опубликовано в: «ГИНЕКОЛОГИЯ» т.8, №4, 2006