ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИМИКОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОК С ОСТРЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ ПРИДАТКОВ МАТКИ

Синчихин Сергей Петрович¹⁾, доктор медицинских наук, профессор
Мамиев Олег Борисович¹⁾, доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Буров Александр Владимирович²⁾, заведующий гинекологическим отделением
Пахилова Евгения Викторовна²⁾, врач

¹⁾ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121,
тел. (8512) 56-76-66, E-mail: Doc_sinчихin@rambler.ru

²⁾МУЗ «Городская клиническая больница № 3»
Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, 2,
тел. (8512) 58-76-64, E-mail: gkb3@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы превентивной противокандидозной терапии при консервативном лечении больных с острым воспалением придатков матки. Показано, что на фоне проведения антибиотикотерапии применяемая схема эмпирической антимикотической терапии с применением флуконазола имеет высокую клиническую эффективность и может использоваться на практике.

Ключевые слова: острое воспаление придатков матки, вагинальный кандидоз, профилактическая терапия.

S.P. Sinчихin, O.B. Mamiev, A.V. Burov, E.V. Pakhilova

EMPIRICAL ANTIMYCOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE INFLAMMATION OF UTERINE APPENDAGES

The article deals with the question of preventive anticandidose therapy in conservative treatment of patients with acute inflammation of uterine appendages. It was proved that the used scheme of empirical antimycotic therapy with fluconazol had the high clinical effectiveness and could be used in practice alongside with antibiotics.

Key words: acute inflammation of uterine appendages, vaginal candidosis, prophylactic therapy

Воспалительные заболевания органов малого таза достаточно часто встречаются у пациенток гинекологического стационара, оказывающего ургентную помощь, и, по данным некоторых авторов, составляют 17-28% [1, 2], по нашим наблюдениям – 22%.

Широкий спектр современных фармакологических средств позволяет проводить эффективное консервативное лечение острых воспалительных заболеваний придатков матки. Однако следует учитывать, что применение антибиотиков может способствовать активному размножению дрожжеподобных грибов [3-8].

Клинические проявления кандидоза разнообразны и зависят от характера основного заболевания и сопутствующей патологии, стадии патологического процесса, особенностей фонового микробного пейзажа. Основными клиническими симптомами урогенитального кандидоза являются обильные или умеренные творожистые выделения из влагалища, зуд и жжение в области наружных половых органов [3-7].

В настоящее время описано более 170 биологических видов грибов рода *Candida*, из которых 4 могут вызывать развитие кандидозного вульвовагинита. Известно, что в 80-90% наблюдениях возбудителем вагинального кандидоза является *Candida albicans* [3-7].

В литературе приводятся данные о том, что представители грибковой флоры могут использовать антибиотики в качестве источников питания [3,4]. При рецидивирующем канди-

дозном вульвовагините постоянным резервуаром и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт. Подтверждением этого является идентичность грибов влагалища и прямой кишки у пациенток, страдающих рецидивирующим генитальным кандидозом [3-7].

Лечение и предупреждение развития вагинального кандидоза может быть проведено препаратами местного и системного действия.

После применения местной антимикотической терапии с последующим получением отрицательного результата микроскопического и культурального исследования материала, взятого из влагалища, противокандидозная терапия все же может быть недостаточно эффективной. Поэтому, на наш взгляд, на фоне приема антибиотиков целесообразно медикаментозное воздействие на дрожжеподобные грибы при их различной локализации. Мы считаем, что, если в лечении используется комбинация из двух и более антибиотиков, противогрибковый препарат системного действия должен назначаться трижды. Первый прием совпадает с назначением антибиотиков и способствует снижению количества дрожжеподобных грибов. Последующие второй и третий приемы системного антимикотического средства *per os* на 5-й и 10-й дни антибиотикотерапии предупреждают интенсивный рост грибов и кандидоносительство.

Препаратами первого выбора при эмпирической антимикотической терапии и профилактики кандидоза являются противогрибковые средства, в состав которых входит лекарственное вещество – флуконазол [8].

Лекарственное средство флуконазол в дозе 150 мг высокоактивно (95-97%) по отношению к *Candida albicans* и менее активно в отношении *Candida non-albicans* [4, 5, 8].

Флуконазол угнетает синтез стеролов, составной части клеточной стенки гриба, оказывает высокоспецифическое действие на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома P-450, в результате чего ингибирует рост дрожжеподобных грибов. Флуконазол хорошо всасывается после приема *per os*. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5-1,5 часа после его приема внутрь. Период полувыведения составляет 30 часов. Препарат хорошо растворяется в воде. В отличие от других противогрибковых препаратов флуконазол отличается низкой степенью связывания с протеинами плазмы крови (около 1,1%), поэтому его основное количество находится в свободном виде. Флуконазол хорошо проникает из крови во все биологические жидкости организма, в ткани репродуктивной системы в концентрации, сопоставимой с его содержанием в сыворотке крови. Флуконазол избирательно действует на клетку гриба, не оказывает влияния на метаболизм гормонов, не изменяет концентрацию стероидов в крови у женщин. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено. Длительный период полувыведения из организма позволяет на практике использовать однократное назначение препарата в дозе 150 мг (Vidal-2008) [3-8].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения флуконазола для предупреждения развития вагинального кандидоза у пациенток с острым воспалением придатков матки на фоне антибиотикотерапии.

Материалы и методы исследования.

Под нашим наблюдением находилось 50 женщин, которые получали консервативное лечение по поводу острого воспаления придатков матки в условиях гинекологического стационара. Применялась антибиотико- и дезинтоксикационная терапия. Из антибиотиков одновременно с метронидазолом применяли цефтриаксон, а при выявлении хламидийной инфекции – азитромицин. Для достижения максимальной концентрации лекарственных средств в очаге воспаления проводился ионофорез с расположением электродов продольно в предполагаемой проекции органов малого таза. Местно использовали влагалищные ванночки с фурацилином в течение 3-4 дней. В качестве антимикотического средства применялся дифлазон по 150 мг на 1-й, 5-й и 10-й дни проведения антибиотикотерапии.

Критериями включения в исследование были: наличие впервые возникшего острого воспаления придатков матки, не требующего оперативного лечения, отсутствие внутриматочного контрацептива, согласие пациентки участвовать в исследовании.

Критериями исключения являлись: обострение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, тяжелая соматическая патология, в том числе сахарный диабет, наличие в анамнезе рецидивирующей формы вагинального кандидоза.

Проводились микроскопическое и бактериологическое исследования, а также ПЦР-диагностика для верификации инфекционного агента хламидийной и микоплазменной инфекций. Материалом исследования являлись соскобы из цервикального канала и слизистой влагалища.

Возраст пациенток находился в пределах от 20 до 32 лет. Средний возраст наблюдаемых составил $24,3 \pm 0,8$ лет. Роды в анамнезе имели 19 (38%) женщин, искусственные аборты и самопроизвольные выкидыши с последующим инструментальным выскабливанием стенок полости матки – 23 (46%) пациентки.

В качестве методов контрацепции пациентки использовали прерванный coitus, презервативы и спермицидные средства, соответственно, в 27 (54%), 17 (34%) и 6 (12%) наблюдениях.

Результаты исследования.

По данным лабораторного исследования различная патогенная и условно-патогенная флора в цервикальном канале и во влагалище встречалась у обследуемых женщин со следующей частотой, соответственно: гонококки в 15 (30%) и 14 (28%), стафилококки в 30 (60%) и 39 (78%), стрептококки в 29 (58%) и 23 (46%), кишечная палочка в 3(6%) и 10(20%), дрожжеподобные грибы в 21 (42%) и 37 (74%), энтеробактерии в 7 (14%) и 9 (18%), клебсиллы в 3 (6%) и 5 (1%), дифтероиды в 2 (4%) и 7 (14%) клинических наблюдениях.

В материале, полученном из цервикального канала, диагностировали хламидии, микоплазмы и уреоплазмы, соответственно в 24 (48%), 16 (32%) и 13 (26%) наблюдениях.

Гарднереллы и трихомонады во влагалище обнаруживались у 14 (28%) и 11 (22%) женщин, соответственно.

В целом, генитальная микст-инфекция наблюдалась у 22 (44%) больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки.

Приведенные данные показывают, что показатели биологического исследования материала, взятого из влагалища, не всегда совпадают с результатами анализа выделений из цервикального канала. Некоторые авторы считают, что при активном воспалительном процессе микробиологическое исследование отделяемого из цервикального канала является достоверным в установлении этиологии воспалительных заболеваний матки и придатков [2].

Результаты микроскопического исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Бактериоскопическое исследование материала, полученного из влагалища и цервикального канала наблюдаемых пациенток (n=50)

Показатели	Мазок-отпечаток, полученный в 1-й день наблюдения				Мазок-отпечаток, полученный в 5-й день наблюдения				Мазок-отпечаток, полученный в 10-й день наблюдения			
	из влагалища		из цервикального канала		из влагалища		из цервикального канала		из влагалища		из цервикального канала	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дрожжеподобные грибы	37	74	21	42	12	24	5	10	8	16	-	-
Мицелии дрожжеподобных грибов	7	14	4	8	2	4	-	-	-	-	-	-
Лейкоциты - 10 и более в поле зрения	48	96	46	92	12	24	7	14	-	-	-	-

Лейкоциты - менее 10 в поле зрения	2	4	4	8	38	76	43	86	50	100	50	100
---------------------------------------	---	---	---	---	----	----	----	----	----	-----	----	-----

Как видно из табл. 1, достаточно часто у большого числа больных до начала антибиотикотерапии и противокандидозной терапии обнаруживали грибковую флору. Поэтому назначение антимикотического препарата с первого дня приема антибиотиков, на наш, взгляд является вполне оправданным.

Динамика показателей микроскопического исследования материала (мазка-отпечатка) из цервикального канала и влагалища показывает, что у большинства больных наблюдалось исчезновение дрожжеподобных грибов в процессе проводимой превентивной антимикотической терапии.

Вместе с тем, у 8 (16%) женщин, по данным микроскопического исследования, несмотря на отсутствие клинических проявлений кандидозного вульвовагинита, сохранялась грибковая флора. У этой небольшой группы больных мы изучили видовой состав дрожжеподобных грибов.

Оказалось, что, в основном, обнаруживались *Candida non-albicans*, а именно: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* в 3 (6%), 2 (4%) и 1 (2%) наблюдениях, соответственно. Вместе с тем в 2 (4%) наблюдениях идентифицировали вид *Candida albicans*. Следует отметить, что дрожжеподобные грибы выявлялись в невысокой концентрации (<10⁴ КОЕ/мл).

Общая антимикотическая эффективность флуконазола при эмпирической терапии, по нашим данным, составляет 84%. Отсутствие эффекта, по данным лабораторного исследования в некоторых наблюдениях может быть связано либо с резистентностью к лекарственному средству некоторых изолятов *Candida albicans*, либо с наличием *Candida non-albicans*.

Аллергических реакций на прием флуконазола мы не наблюдали. Жалобы на диспептические расстройства, которые предъявляли в некоторые дни приема указанного препарата 4-е пациентки, могли быть связаны как с его приемом, так и с использованием других лекарственных средств.

Таким образом, результаты нашего клинико-лабораторного исследования показали, что трехкратное назначение флуконазола по 150 мг при проведении стандартного курса антибиотикотерапии у пациенток с острым воспалением придатков матки высокоэффективно для предупреждения развития вагинального кандидоза и может быть рекомендовано для широкого применения в гинекологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1996. – С. 100.
2. Добренькая Г.С., Ашрафян Л.А. Воспалительные заболевания придатков матки. – М.: Молодая гвардия, 2008. – 80 с.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / под ред. В.Н. Прилепской. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 432.
4. Кузьмин В.Н. Новые подходы к лечению кандидозного вульвовагинита // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 14–18.
5. Кузьмин В.Н. Современные подходы к лечению вульвовагинита кандидозной и смешанной этиологии у женщин во время беременности // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 13–16.
6. Липова Е.В. Урогенитальный кандидоз женщин: проблемы и пути решения // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 5. – С. 35–38.
7. Мазуркевич М.В., Фирсова Т.А. Практические аспекты лечения вульвовагинального кандидоза // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 5. – С. 41–44.
8. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / под общей ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М.: Литтерра, 2003. – С.555–557.