

Опыт применения фентиконазола в терапии вульвовагинитов в сроке доношенной беременности

Н.В.Башмакова, В.Ф.Нестеров

Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

Цель. Оценка эффективности терапии кандидозного вульвовагинита при беременности препаратом фентиконазол.
Пациенты и методы. Обследованы 70 беременных женщин в возрасте от 18 до 38 лет. Критерии включения пациентов в исследование: беременность от 37 до 40 нед, подтвержденный диагноз «Кандидозный вульвовагинит» или «Трихомонадный вульвовагинит». Критериями исключения явились: срок недоношенной беременности, указания в анамнезе на индивидуальную непереносимость препаратов имидазольного ряда.

Результаты. Через 3–4 дня после терапии у всех пациенток отмечено нивелирование клинической симптоматики; только 10% женщин продолжали беспокоить выделения из влагалища (2,8% – зуд и жжение, 3,5% – сочетание этих жалоб). При оценке мазка влагалищного содержимого после лечения были получены следующие данные: у 18,3% пациенток определялись признаки кандидоза, *Tr. vaginalis* обнаружена лишь у 6,4% женщин.

Заключение. Фентиконазол, применяемый по одной капсуле однократно интравагинально (1000 мг), является высокоэффективным средством для лечения кандидозного и трихомонадного вульвовагинита в сроке доношенной беременности.

Ключевые слова: доношенная беременность, кандидозный вульвовагинит, Ломексин, фентиконазол

An experience of using fenticonazole in therapy of vulvovaginites in full-term pregnancy

N.V.Bashmakova, V.F.Nesterov

Urals Research Institute for Maternity and Infancy Support, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

The objective. Assessment of the effectiveness of fenticonazole therapy of candidal vulvovaginitis in pregnancy.

Patients and methods. We have examined 70 pregnant women aged 18 to 38 years. Criteria for including patients in the study were pregnancy from 37 to 40 wks, and confirmed diagnosis of candidal vulvovaginitis or trichomonal vulvovaginitis. Criteria of exclusion were terms of premature pregnancy and a history of individual intolerance of the imidazole series.

Results. 3–4 days after therapy clinical symptoms were eliminated in all patients; only 10% of women continued to be bothered by vaginal discharge (2.8% – itching and burning, 3.5% – combination of these complaints). Assessment of smears of vaginal discharge after treatment has given the following results: in 18.3% of patients signs of candidiasis could be identified, *tr. vaginalis* was found only 6.4% of women.

Conclusion. Fenticonazole administered by one capsule once intravaginally (1000 mg) is a highly effective drug for treatment of candidal and trichomonal vulvovaginitis in full-term pregnancy.

Key words: full-term prgnancy, candidal vulvovaginitis, fenticonazole

Инфекции нижних отделов половых путей составляют 57,6% в структуре всех инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, а при беременности вульвовагиниты развиваются в 2–4 раза чаще, чем у небеременных [1]. Во время беременности увеличивается частота возникновения кандидозного кольпита, что является одной из причин развития осложнений беременности: число самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности, угро-

за прерывания беременности увеличиваются в 1,5 раза, инфицирование плода и новорожденного – в 2,4 раза [2].

Кандидозный вульвовагинит – инфекционное поражение слизистой вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

В настоящее время это заболевание занимает второе место среди всех инфекционных поражений вульвы и влагалища (30–45%) и является одной из наиболее распространенных причин обращения женщин за медицинской помощью [3]. За последние 10 лет отмечен рост заболеваемости в 2 раза. Это связано с тем, что известные штаммы *Candida albicans* формируют биопленку, устойчивую к лакто-содержащим пребиотикам. Биопленки представляют собой структурированные микробные сообщества, заключенные в оболочку из полисахаридного матрикса, в связи с чем повы-

Для корреспонденции:

Башмакова Надежда Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Уральского НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 1
Телефон: (343) 371-8768

Статья поступила 18.01.2015 г., принята к печати 27.04.2015 г.

шается их устойчивость к традиционным противогрибковым препаратам [4].

Современное представление о фармакотерапии такого банального, но негативно влияющего на качество жизни женщины заболевания как вульвовагинальный кандидоз, остается довольно противоречивым, особенно во время беременности [5]. Учитывая, что беременность является главным предрасполагающим фактором развития кандидозного вульвовагинита, особой проблемой является его лечение при беременности. Главным требованием в этой ситуации является безопасность лечения [6]. По данным различных авторов, при беременности не установлена необходимость в более продолжительных курсах лечения. Предпочтение следует отдавать местному лечению.

Целью нашего исследования была оценка эффективности терапии кандидозного вульвовагинита при беременности препаратом фентиконазол, который показал хорошие результаты в гинекологической практике [7].

Исследование проводилось на базе отделения патологии беременности №1 НИИ ОММ г. Екатеринбурга. Обследовано 70 беременных женщин в возрасте от 18 до 38 лет, средний возраст пациенток составил 28,4 года, с верифицированным диагнозом «Кандидозный вульвовагинит» и «Трихомонадный вульвовагинит», которые получали фентиконазол в виде капсул интравагинально на ночь в дозе 1000 мг однократно.

Фентиконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия для местного применения в гинекологии. Фентиконазол является синтетическим производным имидазола, оказывает местное фунгицидное и антибактериальное, а также противотрихомонадное действие. Эти эффекты реализуются через ингибирование синтеза эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной мембраны грибов, что вызывает разрушение стенки и гибель. Второй уникальный и крайне важный механизм протвокандидозного действия фентиконазола – блокирование синтеза кислых протеаз гриба, что препятствует его прикреплению к слизистой и разрушает основу биопленки. Препарат активен в отношении дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *Candida albicans*) и грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*), а также в отношении *Trichomonas vaginalis*. В отличие от других известных азольных соединений (в частности эконазола, миконазола и кетоконазола), фентиконазол ингибирует биосинтез протеаз *Candida spp.* при концентрациях ниже минимальной подавляющей концентрации – от 0,25 до 16 мкг/мл. Это действие не зависит от величины антимикотической активности и обусловлено ингибированием одной из стадий образования протеолитических ферментов дрожжеподобными грибами.

Фентиконазол практически не подвергается системной абсорбции, при длительном наружном применении концентрация его в крови не определяется. Степень всасывания слизистыми оболочками крайне незначительна.

Включение пациенток в исследование основывалось на следующих критериях: беременность от 37 до 40 нед, подтвержденный диагноз «Кандидозный вульвовагинит» или «Трихомонадный вульвовагинит».

Критериями исключения явились: срок недоношенной беременности и указания на индивидуальную непереносимость препаратов имидазольного ряда.

Исследование проводилось в два этапа: скрининговое обследование, в течение которого проведен анализ анамнестических данных, физикальное обследование с забором материала для проведения лабораторных исследований (мазок содержимого влагалища для микроскопии – количество лейкоцитов, наличие патогенной микрофлоры и оценка степени чистоты влагалищного мазка). По завершению скрининговых процедур, которые не превышали трех дней, проводилась оценка данных лабораторных исследований, постановка окончательного диагноза, использование критериев включения/исключения и назначение фентиконазола по 1 капсуле (1000 мг) на ночь однократно.

Вторым этапом явилась оценка результатов эффективности препарата, которые включали клинические показатели выздоровления (отсутствие жалоб, патологических выделений из половых путей, число лейкоцитов менее 15 в поле зрения и отсутствие мицелиальных и почкующихся дрожжевых клеток и трихомонад).

Проведенное исследование показало, что при первичном осмотре 60 (86%) пациенток предъявляли жалобы на творожистые выделения, 48 (68%) – на зуд и жжения в области наружных половых органов, а у 32 (44%) имелось сочетание всех жалоб.

Физикальное обследование установило, что у всех 70 (100%) пациенток имелись патологические выделения из половых путей, гиперемия слизистой влагалища.

При микроскопическом исследовании вагинальных мазков у 43 (62%) пациенток определялась 3-я степени чистоты, а у 27 (38%) – 4-я. Также у 100% при микроскопии выявлялись мицелиальные и почкующиеся дрожжевые клетки, а у 15 (25%) – *Tr. vaginalis*.

Через 3–4 дня после проведенного лечения всеми женщинами отмечено значительное улучшение самочувствия, развившееся в нивелировании клинической симптоматики: только 7 пациенток (10%) продолжали беспокоить выделения из влагалища, 4 (2,8%) – зуд и жжения, 5 (3,5%) – сочетание жалоб (рис. 1).

При оценке мазка влагалищного содержимого после лечения были получены следующие данные: у 12 (18,3%) паци-

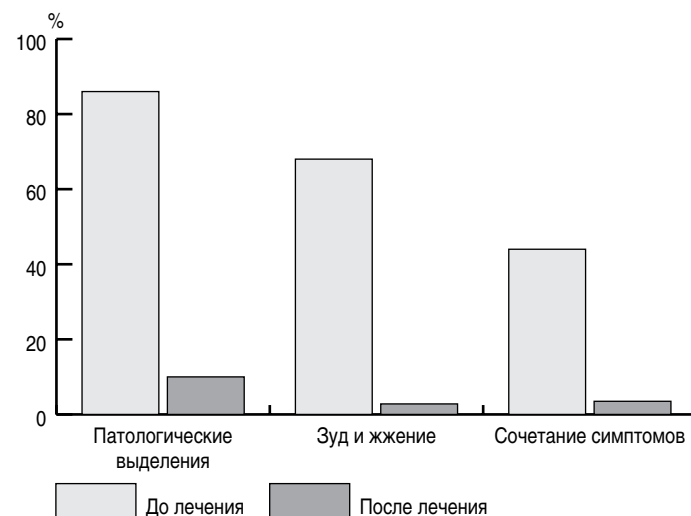


Рис. 1. Выявление патологических симптомов вульвовагинита у женщин на фоне проводимой терапии фентиконазолом, %.

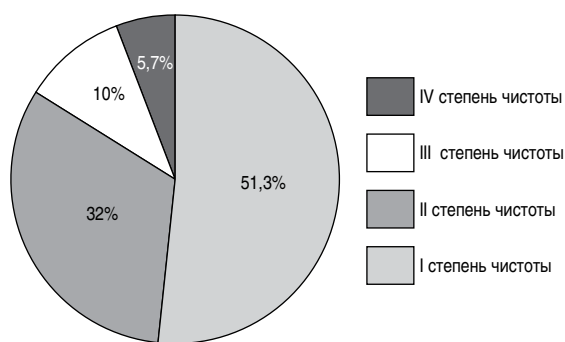


Рис. 2. Частота выявления различной степени чистоты влагалищного мазка у женщин после лечения, %.

енток определялись признаки кандидоза, *Tr. vaginalis* обнаружена лишь у 5 (6,4%) женщин.

На фоне проводимого лечения лишь у 11 (16%) пациентов выявлена 3-я и 4-я степень чистоты влагалищного мазка, у всех сохранялись субъективные жалобы, у оставшихся 59 (84%) – 1-я и 2-я степень чистоты, только у 4 (6%) пациенток сохранялись жалобы. Также стоит отметить, что у 12 беременных, которые родоразрешены путем операции кесарева сечения в плановом порядке, отсутствовали признаки кандидозной инфекции в послеоперационном периоде (рис. 2).

Таким образом, эффективность применения препарата фентиконазол составила 84%. Нежелательных явлений или побочных реакций на препарат выявлено не было. Установлено, что фентиконазол, применяемый по одной капсуле однократно интравагинально (1000 мг), является высокоэффективным средством для лечения кандидозного и трихомонадного вульвовагинита в сроке доношенной беременности. Удобство однократного применения как для пациента, так и для врача играет важную роль при выборе препарата и делает фентиконазол примером инновационного подхода к фармакотерапии заболеваний. Препарат фентиконазол безопасен, удобен в применении, хорошо переносится больными и может быть рекомендован для применения в акушерской практике. Однократное применение фентиконазола в дозировке 1000 мг позволяет не только купировать клиническую симптоматику, но и сократить риск восходящей инфекции во время и после родов. Сроки заживления травм родовых путей после применения фентиконазола значительно сокращались, риск развития инфицирования плода так же значительно сокращается.

Литература

1. Грищенко ОВ, Яковлева ТА, Сторчак АВ. Выбор антибактериальной терапии при материнско-плодовой инфекции. Репродуктивное здоровье женщины. 2005;22(2):72-4.
2. Nyirjesy P. Management of persistent vaginitis. Obstet Gynecol. 2014;124(6): 1135-46.
3. Михайлов АВ, Решетько ОВ, Луцевич КА. Рациональная фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиций фармакоэпидемиологии и медицины доказательств. 2007;9(1):34-47.
4. Клишко НН, Попов СД, Баиндурашвили АГ, Бразоль МА, Колбин АС, Карабельская ИВ. Роль кандидозной биопленки при резистентности к антимикотикам. Consilium medicum. 2008;1:53-7.
5. Dovnik A, Golle A, Novak D, Arko D, Takač I. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2015;24(1):4-6.

6. Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia*. 2015;179(1-2):95-101.
7. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Белоцерковцева ЛД. Профилактика и превентивная терапия инфекционных осложнений влагалищной и внутриматочной хирургии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(2):63-7.
4. Klimko NN, Popov SD, Baidurashvili AG, Brazol' MA, Kolbin AS, Karabel'skaya IV. Rol' kandidoznoy bioplenki pri rezistentnosti k antimikotikam. *Consilium medicum*. 2008;1:53-7. (In Russian).
5. Dovnik A, Golle A, Novak D, Arko D, Takač I. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(1):4-6.
6. Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia*. 2015;179(1-2):95-101. (In Russian).
7. Strizhakov AN, Davydov AI, Belotserkovtseva LD. Prevention and preventive therapy of infectious complications of vaginal and intrauterine surgery. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014;13(2):63-7. (In Russian).

References

1. Grishchenko OV, Yakovleva TA, Storchak AV. Vybor antibakterial'noy terapii pri materinsko-plodovoy infektsii. *Reproduktivnoe zdorov'ye zhenshchiny*. 2005; 22(2):72-4. (In Russian).
2. Nyirjesy P. Management of persistent vaginitis. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6): 1135-46.
3. Mikhaylov AV, Reshet'ko OV, Lutsevich KA. Ratsional'naya farmakoterapiya vul'vovaginal'nogo kandidoza s pozitsiy farmakoepidemiologii i meditsiny dokazatel'stv. (In Russian).

Информация о соавторе:

Нестеров Виталий Федорович, младший научный сотрудник Уральского НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России
Адрес: 620000, Екатеринбург, ул. Репина, 1
Телефон: (343) 371-8768

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Чувствительность узкополосной визуализации и исследования в белом свете для диагностики эндометриоза

Цель исследования. Основным объектом исследования стало изучение преимуществ узкополосной визуализации (narrow band imaging – NBI) перед стандартным исследованием в белом свете для диагностики эндометриоза при лапароскопических вмешательствах. В ходе исследования сравнивали показатели чувствительности NBI и стандартной визуализацией в белом свете.

Дизайн исследования. Проведено рандомизированное контролируемое исследование на базе двух авторитетных медицинских центров. Обследовано 167 женщин, перенесших лапароскопическое исследование при подозрении на эндометриоз и/или по поводу бесплодия. Лишь 150 наблюдений оказались приемлемыми для определения и последующего сопоставления показателей чувствительности NBI и визуализации в белом свете при обнаружении очагов эндометриоза. Пациентки были случайным образом разделены на группы в соотношении 3 : 1. У первых проводилось исследование в условиях узкополосной визуализации с последующим обследованием в белом свете, другим проводилась лапароскопия со стандартным источником белого света. Органы таза обследовались в определенных заранее режимах визуализации, изображение очагов поражения фиксировалось, после чего проводилось их удаление. Операция у всех пациенток начиналась с первичного осмотра в белом свете стандартного источника, на следующем этапе вмешательства либо продолжали использовать стандартное освещение (группа контроля), либо применяли узкополосную визуализацию (группа исследования). Обнаруженные очаги иссекали и во всех случаях подвергали морфологическому исследованию, которое является общепринятым «золотым» стандартом. Режим визуализации, позволивший выявить конкретный участок поражения (белый свет или NBI) скрывали от морфологов. Для экспертной морфологической верификации были отобраны 10% всех образцов и образцы тех очагов, которые были обнаружены лишь на одном из этапов визуализации (в группе исследования). Показатели чувствительности рассчитывали для каждого способа визуализации (белый свет и NBI) сопоставляли с применением теста McNemar.

Результаты. В группе исследования (белый свет и NBI) имели место 4 наблюдения, в которых поражения были обнаружены лишь при узкополосной визуализации. В 255 образцах при морфологическом исследовании был выявлен эндометриоз. Чувствительность методики NBI составила 100%; чувствительность визуализации в белом свете – 79% ($p < 0,001$).

Заключение. Применение методики узкополосной визуализации (NBI), дополняющей стандартное исследование в белом свете, способно повысить вероятность обнаружения очагов эндометриоза при лапароскопии по сравнению с возможностями стандартной эндоскопической визуализации.

Barrueto FF, Audlin KM, Gallicchio L, Miller C, MacDonald R, Alonsozana E, Johnston M, Helzlsouer KJ. The Sensitivity of Narrow Band Imaging Compared to White Light Imaging for the Detection of Endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2015 Apr 13. pii: S1553-4650(15)00289-7