

# ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАТАМИЦИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время одной из актуальных акушерских проблем является увеличение количества гнойно-воспалительных заболеваний [1, 2]. В частности, в России, как и во многих странах мира, наблюдается рост вагинальных инфекций. По эпидемиологическим данным, на протяжении жизни хотя бы один эпизод вульвовагинального кандидоза переносят 75% женщин, что имеет безусловную связь с ростом иммунодефицитных состояний на фоне ухудшения экологической обстановки, неправильного питания, частых стрессов, бесконтрольного применения лекарственных средств. Немаловажным иммунокомпрометирующим фактором является и беременность. В свою очередь, вагинальные инфекции приводят к различным осложнениям гестации, а именно самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам, преждевременному излитию околоплодных вод, плацентарной недостаточности инфекционного генеза. В родах и послеродовом периоде у этой категории женщин возможно развитие хориоамнионита, эндометрита и раневой инфекции родовых путей [3].

## Ключевые слова:

беременность  
кандидоз  
*Candida albicans*  
натамицин

**Н**арушение микроценоза влагалища наиболее часто связано с кандидозной инфекцией. В настоящее время известно порядка 196 видов грибов рода *Candida*, из них со слизистых оболочек (СО) человека выделяют более 27 видов, из которых на долю *Candida albicans* приходится около 95%. Известно, что *Candida albicans* может быть обнаружена в кишечнике у 20–50% здоровых людей, на СО полости рта – у 20–60%, во влагалище – у 10–17% небеременных женщин. Вагинальный кандидоз у беременных встречается в среднем в 30–40% случаев, а перед родами – до 44,4% [4]. Увеличение частоты вульвовагинального кандидоза во время гестации связано с изменением гормонального баланса, накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища, иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона и присутствием в сыворотке крови фактора иммуносупрессии, связанного с глобулинами [5].

Патогенез данной инфекции выглядит следующим образом: прикрепление грибов к поверхности СО с ее колонизацией, внедрение в эпителий, преодоление эпителиального барьера СО, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. Локализация инфекции в поверхностных слоях эпителия влагалища продолжается настолько длительно, насколько долго макроорганизм способен

сдерживать проникновение инфекционного агента в более глубокие слои при невозможности полностью элиминировать возбудитель. Нарушение данного взаимодействия приводит либо к обострению заболевания, либо к ремиссии или выздоровлению [6].

В настоящее время принято различать 3 клинические формы генитального кандидоза:

1. Кандидоносительство, при котором отсутствуют клинические проявления заболевания, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (менее  $10^4$  КОЕ/мл), а в составе микробных ассоциантов вагинального микроценоза абсолютно доминируют лактобациллы в умеренно большом количестве.
2. Острый урогенитальный кандидоз, при котором грибы выступают в роли моновозбудителя. При этом в вагинальном микроценозе в высоком титре присутствуют грибы *Candida* (более  $10^4$  КОЕ/мл) наряду с высоким титром лактобацилл (более  $10^6$  КОЕ/мл) при отсутствии диагностически значимых титров других условно-патогенных микроорганизмов.
3. Хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз, при котором дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания. В этих случаях дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне большого количества (более  $10^9$  КОЕ/мл) облигатных анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл [6].

Клиническая картина представлена субъективными симптомами в виде:

- белых или желтовато-белых творожистых, густых или сливкообразных выделений из половых путей;
- зудом и/или жжением на коже и СО аногенитальной области;
- дискомфортом в области наружных половых органов;
- зудом, жжением, болезненностью при мочеиспускании.

Объективные симптомы включают:

- гиперемиию и отечность в области вульвы, влагалища;
- белые, желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные вагинальные выделения на СО вульвы и во влагалище;
- трещины кожных покровов и СО в области вульвы, задней спайки влагалища и перианальной области [5].

Лабораторная диагностика вульвовагинального кандидоза основана на микроскопическом исследовании нативных препаратов, препаратов с добавлением 10%-ного раствора КОН и препаратов, окрашенных по Граму; культуральном исследовании, которое показано при отрицательном результате микроскопического исследования на фоне клинических проявлений заболевания. Для видовой идентификации грибов рода *Candida* могут быть применены молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК- и/или РНК-возбудителя, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации [7].

Показанием к проведению лечения является установленный на основании клинико-лабораторных исследований диагноз урогенитального кандидоза. Выявление элементов *Candida spp.* при микроскопическом исследовании или культуральной идентификации *Candida spp.* при отсутствии воспалительных симптомов заболевания не является показанием для лечения, поскольку 10–20% женщин – бессимптомные носители данного грибка [8].

Препараты, применяемые у беременных для лечения вагинального кандидоза, должны отвечать следующим требованиям: отсутствие токсичности для плода и матери, высокая эффективность, хорошая переносимость, минимальная частота возникновения резистентности у возбудителей и т. д. Отказ от лечения генитального кандидоза во время беременности приводит к персистенции инфекции, увеличению частоты возможных осложнений, присоединению суперинфекций, внутриутробному инфицированию.

Препараты для лечения вагинального кандидоза подразделяют на следующие группы:

- антибиотики (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В);
- имидазолы (клотримазол, кетоконазол, миконазол, эконазол);
- триазолы (флуконазол, итраконазол);
- комбинированные препараты (неомицин + полимиксин В + нистатин, метронидазол + миконазол, натамицин + неомицин + гидрокортизон, нистатин + нифурател);
- препараты разных групп (циклопирокс, гризеофульвин, флуцитозин, хлорнитрофенол и др.) [9].

В связи с возможностью использования на протяжении всей беременности определенный интерес вызывает препарат натамицин, относящийся к противогрибковым антибактериальным средствам из группы макролидов. Натамицин действует фунгицидно, нарушая целостность клеточных мембран и приводя к гибели микроорганизмов. К данному препарату чувствительны патогенные дрожжевые грибы (особенно рода *Candida*). В настоящее время не выявлено резистентности микроорганизмов к

натамицину. При приеме таблеток внутрь натамицин действует только в кишечнике, препарат не всасывается из пищеварительной системы в системный кровоток. При нанесении крема или применении вагинальных суппозиториях натамицин также не всасывается в кровь [10].

Целью исследования явилось определение оптимальной схемы использования препарата натамицин в лечении вульвовагинального кандидоза беременных для предотвращения осложнений гестации, родов, послеродового периода.

Под наблюдением находилось 80 беременных, получавших натамицин с целью лечения вульвовагинального кандидоза. В зависимости от схемы дозирования препарата пациентки были разделены на 4 группы. Первую группу составили 18 женщин, получавших натамицин в количестве 3 вагинальных суппозиториях. Во второй группе было 20 женщин, которые использовали 6 вагинальных суппозиториях. Третью группу составили 24 пациентки, они получали наряду с местной терапией (3 вагинальных суппозитория) препарат еще и перорально в течение 3 дней (100 мг 4 раза в сутки). В четвертой группе было 18 пациенток, использовавших и вагинальные суппозитории, и таблетированный препарат перорально (100 мг 4 раза в сутки) в течение 6 дней.

### **Отказ от лечения генитального кандидоза во время беременности приводит к персистенции инфекции, увеличению частоты возможных осложнений, присоединению суперинфекций, внутриутробному инфицированию**

Для лечения полового партнера использовали 2%-ный крем во всех группах на протяжении указанного периода.

Группы были сопоставимы по возрастным параметрам. Возраст беременных колебался от 18 до 26 лет. Среди наблюдаемых 60% были первобеременными, 20% – повторнородящими, 20% имели по 1 прерыванию беременности путем медицинского аборта перед предстоящей настоящей беременностью. Соматический анамнез серьезных осложнений не имел.

В поле зрения акушера-гинеколога женщины попадали при первой явке в женскую консультацию для постановки на учет по беременности и родам. Вульвовагинальный кандидоз выявлялся при обследовании. С целью диагностики грибов рода *Candida* использовался микроскопический метод исследования нативных препаратов, видовая верификация выполнялась посредством культурального анализа. В нашем исследовании приняли участие беременные, у которых была обнаружена *Candida albicans* в диагностически значимом титре. Обладатели *Candida non-albicans* в испытании не участвовали. Также были исключены из исследования пациентки с наличием патогенов или/и комменсалов в диагностически значимом титре в посевах из цервикального канала.

Повторная манифестация вульвовагинального кандидоза в I триместре беременности наблюдалась в 50% случаев в первой группе, в 20% наблюдений – во второй

группе, в 8,3% случаев – в третьей группе, и только в четвертой группе повторения эпизодов вульвовагинального кандидоза не было.

В II триместре беременности повторение клинической картины, подтвержденной лабораторными данными с диагностически значимым титром кандидозной инфекции, наблюдалось у 66,7% пациенток первой группы, у 10% женщин второй группы, у 8,3% беременных третьей группы, в четвертой группе манифестации вульвовагинального кандидоза не наблюдалось.

В III триместре беременности отмечено появление вульвовагинального кандидоза у 88,9% женщин первой группы, 20% беременных второй группы, 8,3% пациенток третьей группы, не наблюдалось клинико-лабораторной манифестации изучаемого состояния в четвертой группе.

**Наибольший эффект от санации вульвовагинального кандидоза, вызванного *Candida albicans*, получен при использовании натамицина вагинально (по 1 суппозиторию в день) и перорально (по 100 мг 4 раза в день) в течение 6 дней при условии одновременной санации полового партнера**

Что касается осложнений гестации, родов и послеродового периода, то наибольший их процент зарегистрирован в первой группе, а именно: угроза очень ранних преждевременных родов (11,1%), угроза преждевременных родов (16,7%), угроза поздних преждевременных родов (11,1%), компенсированная плацентарная недостаточность (16,7%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (5,6%), преждевременное излитие околоплодных вод (55,6%), кандидозный послеродовой эндометрит (5,6%), расхождение швов в послеродовом периоде (11,1%).

Во второй группе изучаемая патология распределялась таким образом: угроза очень ранних преждевременных родов (5%), угроза преждевременных родов (0%), угроза поздних преждевременных родов (10%), компенсированная плацентарная недостаточность (15%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (5%), преждевременное излитие околоплодных вод (50%), кандидозный послеродовой эндометрит (0%), расхождение швов в послеродовом периоде (5%).

В третьей группе осложнения беременности, родов и послеродового периода выглядели так: угроза очень ранних преждевременных родов (8,3%), угроза преждевременных родов (0%), угроза поздних преждевременных родов (4,2%), компенсированная плацентарная недостаточность (8,3%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (4,2%), преждевременное излитие околоплодных вод (33,3%), кандидозный послеродовой эндометрит (4,2%), расхождение швов в послеродовом периоде (8,3%).

Самой благоприятной в отношении гестационных, родовых и послеродовых осложнений была четвертая группа, где встретились лишь угроза поздних преждевременных родов (5%), преждевременное излитие околоплодных вод (33,3%).

Таким образом, наибольший эффект от санации вульвовагинального кандидоза, вызванного *Candida albicans*, получен при использовании натамицина вагинально (по 1 суппозиторию в день) и перорально (по 100 мг 4 раза в день) в течение 6 дней при условии одновременной санации полового партнера. Достигнутый результат сохранялся на протяжении всей беременности. В то время как использование препарата локально в количестве 3 суппозитивов привело лишь к временному клинико-лабораторному выздоровлению с повторением кандидозной инфекции на протяжении настоящей гестации, причем с большей частотой в III триместре. Использование натамицина в течение 6 дней вагинально не дало полного излечения и привело к манифестации кандидоза у каждой десятой женщины в II триместре и у каждой пятой пациентки – в III триместре беременности. Сочетанное применение препарата в течение 3 дней оказалось немногим лучше локального продолжительного использования натамицина.

Анализ гестационных, родовых и послеродовых осложнений наибольшее количество патологии выявил у женщин первой группы. Процент патологии был ниже во второй группе. У пациенток третьей группы количество осложнений было незначительным. В четвертой группе патологии практически не было.

Полученные данные позволяют сделать вывод о наибольшей эффективности использования натамицина в режиме сочетанного применения препарата в течение 6 дней. Сочетанное применение данного препарата в течение 3 дней оказалось недостаточным для предотвращения повторной манифестации кандидозной инфекции и развития осложнений гестации, родов и послеродового периода. Не имело смысла трехдневное местное использование натамицина ни в отношении последующей манифестации вульвовагинального кандидоза, ни в отношении редукции гестационных, родовых и послеродовых осложнений. Неубедительно также выглядели и результаты исследования у женщин, принимавших препарат вагинально в течение 6 дней.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997. 40 с.
2. Mardh PA. The vaginal ecosystem. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1991 165(4), Pt. 2: 1163-1168.
3. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В. и соавт. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. *Имунопатология, аллергология, инфектология*, 2000, 2: 99-107.
4. Perry C, Whittinton R, McTavish D. Fluconazole. An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in vaginal candidiasis. *Drugs*, 1995, 49(6): 994-1006.
5. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997. 40 с.
6. Тютюнник В.Л. Вагинальный кандидоз и беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Гинекология*, 2001, 1(3): 89-91.
7. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом, 2013 г.
8. Мальбахова Е.Т. и др. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. *Акушерство и гинекология*, 2009, 4: 1-4.
9. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. и др. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. *Вопр. гин., акуш. и перинатол.*, 2012, 11(3): 11-17.
10. Прилепская В.Н., Пикиза В.В. Применение имидазола в лечении вагинального кандидоза. *Клиническая фармакология и терапия*, 1994, 3: 85.