

Оптимизация схем лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита

Л. В. Ткаченко, д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ¹
 Н. И. Свиридова, д.м.н., доцент¹
 Л. Н. Богатырева, к.м.н., доцент²
 И. А. Гриценко, к.м.н., ассистент¹

¹ФГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград
²ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет» Минобрнауки России, г. Магас

Optimization of treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, L. N. Bogatyryova, I. A. Gritsenko
 Volgograd State Medical University, Volgograd; Ingush State University, Magas; Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность лечения рецидивирующего КВВ препаратом Итраконазол (Орунгамин) в зависимости от фазы менструального цикла. Материал и методы. Обследованы и пролечены 62 женщины с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. Средний возраст пациенток составил $35,6 \pm 0,7$ года. Основную группу составили 32 пациентки, которым в предменструальный период за 5 дней до предполагаемой даты начала менструации назначен Орунгамин (Orungamin) по одной капсуле два раза в день три дня в течение трех последовательных менструальных циклов. В группу сравнения вошли женщины, получающие Орунгамин три последовательных цикла в течение трех дней по одной капсуле два раза в день, но без учета дней менструального цикла. Результаты. Терапия Орунгамином 100 мг два раза в день в предменструальный период позволила не только повысить эффективность лечения рецидивов, но и качество жизни пациенток.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, рецидив, лечение, Орунгамин, Итраконазол.

Summary

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of treatment of recurrent drug Orungamin depending on the time of occurrence of relapse. Material and methods. 62 women with recurrent candida vulvovaginitis were examined and treated. The mean age of the patients was $35,6 \pm 0,7$ years. The main group consisted of 32 patients who in the premenstrual period 5 days before the expected date of menstruation were prescribed Orungamin 1 capsule (100 mg) twice a day (200 mg) for 3 days during three consecutive menstrual cycles. The comparison group included women receiving Orungamin three consecutive cycle 3 day 1 capsule (100 mg) 2 times a day, without regard to days of the menstrual cycle. Results. Therapy with Orungamin 100 mg twice a day during the premenstrual period not only helped to increase the effectiveness of the treatment of relapses, but also the quality of life of patients.

Key words: candidal vulvovaginitis, recurrence, treatment, Orungamin, itraconazole.

В настоящее время, несмотря на огромное разнообразие противогрибковых препаратов, распространенность кандидозного вульвовагинита (КВВ) остается высокой. Так, по данным многочисленных исследований [2, 4], данная патология является одной из самых частых причин обращения пациенток с патологическими выделениями из влагалища. По данным зарубежных авторов, повторные эпизоды кандидоза ежегодно отмечают около 138 млн женщин в мире, подавляющее большинство которых находятся в репродуктивном возрасте [4]. Следует отметить, что у каждой третьей заболевании принимает рецидивирующий характер [2]. Это влечет за собой нарушение репродуктивной функции и снижение качества жизни пациенток. Кроме того, есть данные и об экономических потерях: в странах с высоким уровнем доходов убытки, связанные

со снижением работоспособности из-за рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, могут достигать значительных сумм [4].

В современных условиях значительное учащение случаев рецидивирования кандидозного вульвовагинита обусловлено действием предрасполагающих факторов, таких как: длительный, а иногда и бесконтрольный прием антибиотиков, оральных контрацептивов; самолечение; инфекционные заболевания; иммунодефицитные состояния; эндокринные нарушения (сахарный диабет и др.) [16].

В 60–82 % случаев возбудителем кандидозного вульвовагинита является *Candida albicans*. Реже встречаются следующие такие виды, как *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Они отнесены к классу *Blastomycetes*, но имеют не только форму дрожжей (4–8 мкм в диаметре), размножаю-

щихся почкованием, но и нитчатую в виде псевдомицелия (удлиненных клеток), образующегося при задержке процесса размножения кандид [10].

Это условно патогенные микроорганизмы, широко распространенные во внешней среде. В качестве сапрофитов они обитают на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей. Грибы рода *Candida* — бластоспоры, размножаются путем почкования, являются аэробами. Помимо *C. albicans*, для человека патогенны и другие представители этого рода: *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. crusei*, *C. parapsilosis* и т. д. Но некоторыми авторами отмечается тенденция увеличения частоты данной патологии, вызванной другими (не *albicans*) видами *Candida*, и увеличение их доли до 40 % среди кандидозных вульвовагинитов [13].

Патогенез

Причинами возникновения ВК являются: трансформация сапрофитирующей формы дрожжеподобных грибов вульвы и вагины в вирулентную; аутоинфицирование из экстрагенитальных очагов кандидоза, преимущественно кишечника. В основе вульвовагинита, вызванного *Candida albicans*, скорее всего, лежат нарушения местного иммунитета. В 5–30% случаев развитие кандидоза зависит от возраста, уровня эстрогенов, беременности и предрасположенности к этому заболеванию [12]. Персистенция *Candida* во влагалище у женщин с рецидивирующим вульвовагинитом может играть важную роль в патофизиологии рецидивов [17]. По мнению некоторых авторов, причина рецидивирования кроется в несостоятельности иммунного контроля инфекции [11].

В недавно проведенных исследованиях показано, что гиперчувствительность является важным фактором развития рецидивирующего вагинального кандидоза (РВК). Необходима оценка возможности наличия у женщин местной гиперчувствительности к антигенной стимуляции, поскольку у пациенток с РВК в анамнезе часто наблюдаются аллергический ринит и семейная аллергия [13].

В настоящее время неоспоримым фактом является неуклонный рост резистентности многих штаммов грибов к антимикотикам, что создает определенные сложности для клиницистов в плане выбора препарата для лечения КВВ, особенно его рецидивирующего варианта.

Эксперты ВОЗ определили следующие критерии выбора лекарственных средств для терапии половых инфекций: высокую эффективность (не менее 95%); высокое качество (активный ингредиент); экономичность; низкую токсичность; отсутствие резистентности к ним возбудителя; разовую дозу (однократное применение); прием внутрь; отсутствие противопоказаний для беременных или кормящих женщин. Кроме того, соответствующие препараты должны быть включены в национальные перечни основных лекарственных средств [6].

Лечение обследуемой когорты пациенток проводилось согласно российским клиническим рекомендациям (2016).

В настоящее время основным методом лечения рецидивирующего КВВ являются повторные и продолжительные курсы антимикотиков, чаще всего представителей азольного ряда. Однако такая тактика часто не дает ожидаемых результатов и способствует формированию резистентности к препарату [15].

В связи с тем, что возбудители КВВ многообразны, увеличивается роль *Candida non-albicans* в патогенезе заболевания, высокой частоты рецидивирования и появления резистентности к антимикотикам, необходимы поиски новых подходов к лечению данной патологии.

Цель исследования: оценить эффективность лечения рецидивирующего КВВ препаратом Орунгамин в зависимости от времени возникновения рецидива.

Материал и методы

В исследование были включены 62 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет, у которых по данным клинико-лабораторного обследования был верифицирован диагноз «рецидивирующий кандидозный вульвовагинит». Средний возраст пациенток составил $35,6 \pm 0,7$ года.

Критерии включения в исследование: возраст 18–45 лет; верифицированный диагноз рецидивирующего КВВ; подписанное информированное согласие на обследование и лечение. Критерии исключения: возраст старше 45 лет; беременность на момент осмотра. Методы исследования: клинико-anamnestическое и общеклиническое обследование; бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища; ПЦР (Фемофлор-скрин 16) для исключения сочетанной вагинальной инфекции.

Проведено клинико-лабораторное и инструментальное (кольпоскопия) обследование 62 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с хроническим (рецидивирующим) вульвовагинальным кандидозом. Диагноз базировался

на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаках, результатах лабораторного обследования.

Основные методы диагностики: микроскопия мазков вагинального отделяемого, которая выполнялась в нативных и окрашенных по Грамму препаратах. Выделенные штаммы грибов *Candida* определяли на основании результатов посева на различные питательные среды (среда Сабуро, кровяной агар, ЖСА, среда Эндо). Исследуемый материал в различных разведениях засеивали на питательные среды. По числу выросших колоний (колониобразующих единиц, КОЕ) определяли концентрацию бактерий во влагалищном содержимом (КОЕ/мл), а также проводили родовую и видовую идентификацию микроорганизмов.

Критерии оценки клинической и микробиологической эффективности

1. Полное клиническое выздоровление и микологическая санация: отсутствие субъективных клинических симптомов, отсутствие воспалительных изменений слизистой влагалища и отрицательный результат микроскопического и культурального исследований вагинального отделяемого после завершения курса лечения.
2. Улучшение: значительное уменьшение субъективных и (или) объективных клинических симптомов.
3. Рецидив: повторное появление субъективных и (или) объективных симптомов вагинального кандидоза и положительный результат микроскопического и культурального исследований вагинального отделяемого в течение 4–6 недель после завершения курса лечения.

Препарат Орунгамин обладает противогрибковым фармакологическим действием, одна капсула включает 100 мг итраконазола. Препарат имеет большую широту противогрибкового действия. Химически является производным триазола. Действие реализуется благодаря

способности итраконазола подавлять биосинтез эргостерина клеточной стенки грибов.

Фармакокинетика: при пероральном приеме максимальная биодоступность фиксируется при употреблении непосредственно после еды. Наибольшая концентрация в плазме регистрируется через 4 часа.

Связывание с протеинами крови достигает 99,8%. Препарат накапливается в кератиновых тканях, где в четыре раза активнее, чем в плазме.

Показания к применению: при вульвовагинальном кандидозе назначают по две капсулы препарата два раза (утром и вечером) в течение суток либо по две капсулы один раз в день в течение трех дней.

Результаты

Длительность заболевания у обследованных больных составила $2,8 \pm 0,6$ года. Основными клиническими симптомами рецидивирующего вагинального кандидоза являлись изнуряющий зуд и дискомфортные ощущения на фоне умеренных выделений из половых путей, редко творожистого характера. Выявлено, что большинство пациенток 42 (68%) указывали усиление зуда во время сна, после водных процедур и полового акта. Обращает особое внимание, что практически все женщины 56 (90%) указывали на обострение всех клинических проявлений (рецидивирования) в предменструальный период, за 2–4 дня до ожидаемой менструации.

В связи с этим решено провести лечение в группе у пациенток с рецидивированием, связанным с циклическими

колебаниями гормонального уровня (основная группа) в предменструальный период за пять дней до предполагаемой даты начала менструации по одной капсуле два раза в день три дня в течение трех последовательных циклов. В группе сравнения лечение проводилось также три дня по одной капсуле два раза в день три последовательных месяца без учета дней менструального цикла.

При объективном осмотре до проведения лечения у пациенток обеих групп обращали на себя внимание слабая гиперемия и инфильтрация слизистых оболочек, скудные беловатые пленки в виде вкраплений и островков, сухость слизистой малых и больших половых губ, слизистые оболочки их выглядели атрофичными. У двух пациенток, имеющих длительный рецидивирующий ВВК (более пяти лет), отмечался кандидоз паховых складок и промежности.

Диагноз кандидоза установлен на основании наличия клинических проявлений и обнаружения в вагинальном отделяемом более 10^3 КОЕ/мл дрожжеподобных грибов у всех 62 пациенток.

Выявлено, что у подавляющего числа пациенток с рецидивирующим кандидозом у 54 (87,5%) показатели нормальной микрофлоры были существенно снижены (число лактобактерий не превышало 10^2 КОЕ/мл).

Наряду с этим у всех обследованных женщин определялась сопутствующая условно патогенная или патогенная бактериальная микрофлора (табл. 1).

Чаще всего высевался условно патогенный эпидермальный стафилококк — у 26 пациенток (41,7%), у 4 (6,5%) определялся патогенный золотистый стафилококк, и у одной (1,6%) — патогенный стрептококк (*S. pyogenes*). Условно патогенные

Таблица 1
Видовой состав бактериальной микрофлоры влагалища у больных рецидивирующим кандидозом

№	Микроорганизм	Количество больных, абс. число	Процент
1.	<i>S. epidermidis</i>	28	45,0
2.	<i>S. aureus</i>	6	9,7
3.	<i>S. pyogenes</i>	2	3,2
4.	<i>E. coli</i>	28	45,0
5.	<i>K. pneumoniae</i>	2	3,2
6.	<i>Proteus spp.</i>	2	3,2
7.	<i>P. aeruginosa</i>	2	3,2
8.	<i>Cardnerela vaginalis</i>	8	13,0
9.	<i>Candida</i>	62	100
Всего		62	100

Таблица 2
Клинические проявления до и после лечения в обследуемых группах

№	Клинические проявления	Основная группа (n = 32)		Группа сравнения (n = 30)	
		До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)
1.	Зуд	30 (94,%)	2 (6%)	29 (96,6%)	1 (3,3%)
2.	Выделения из половых путей	31 (91,0%)	1 (3%)	28 (93,4%)	3 (9,9%)
3.	Дискомфорт	28 (87,5%)	1 (3%)	27 (90,0%)	4 (13,3%)
4.	Распирание в области промежности	20 (62,5%)	Нет	19 (63,3)	1 (3,3%)
5.	Болезненные ощущения при ходьбе	11 (34,4%)	Нет	10 (33,3%)	Нет
6.	Диспареуния	13 (40,6%)	Нет	14 (46,7%)	1 (3,3%)

Таблица 3
Эффективность предлагаемой оптимизированной схемы лечения рецидивирующего ВВК

Критерий эффективности	Основная группа, n = 32	Группа сравнения, n = 30
Визит 2 (3 месяца после лечения)		
Отсутствие эффекта от терапии	1 (3,1%)	2 (6,6%)
Улучшение	3 (12,5%)	4 (13,3%)
Полное выздоровление	28 (87,2%)	24 (80,0%)
Визит 3 (6 месяцев после лечения)		
Отсутствие эффекта от терапии	1 (3,1%)	3 (9,9%)
Улучшение	2 (6,6%)	3 (9,9%)
Полное выздоровление	29 (90,6%)	24 (80,0%)
Рецидив	1 (3,1%)	3 (9,9%)
Эффективность	31 (96,6%)	27 (90,0%)

представители кишечной группы (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*) были идентифицированы у 13 больных (21,0%), у 2 женщин (3,2%) из влагалища выделена синегнойная палочка.

Эффективность лечения вульвовагинального кандидоза устанавливали на основании результатов клинико-лабораторных тестов через 6 недель и через 3 месяца после окончания терапии.

Улучшение состояния большинства пациенток отметили уже на 3–4-й день от начала лечения: уменьшилось количество выделений, а также зуд, жжение в области гениталий. Анализ результатов клинико-микробиологического обследования, проведенного через три месяца (визит № 2) после завершения лечения у больных с хроническим вульвовагинальным кандидозом, позволил диагностировать клиническое выздоровление и элиминацию *C. albicans* у 94,6% пациенток основной группы и у 88,0% в группе сравнения.

В ходе исследования было установлено, что дрожжевые грибы в небольшом количестве (10^1 – 10^2 КОЕ/мл) высевались у 2 из 32 женщин (5,4%) с рецидивирующим кандидозом в основной группе, у остальных бактериологическое исследование на грибы роста не дало. Побочных явлений не наблюдалось.

Показано, что после проведенного лечения количественные показатели бактериальной микрофлоры достоверно снижались, что сопровождалось возрастанием во влагалище количества лактобактерий, при этом клинические проявления кандидоза, как правило, отсутствовали или были минимальными.

При очередном контрольном обследовании (визит № 2) через три месяца после завершения лечения у 57 (91,9%) пациенток обеих групп наблюдались микологическая санация и полное клиническое выздоровление. Однако в основной группе эффективность терапии оказалась выше и составила 93,8%.

Выводы

Учитывая высокую эффективность орунгамин в обеих группах, малую токсичность, минимум побочных реакций, быстроту купирования симптомов, удобство применения, данные схемы терапии можно рекомендовать для лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у небеременных и некормящих женщин.

Однако схема лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита в предменструальном периоде является наиболее эффективной, так как позволяет в 96,6% случаев предотвратить рецидив инфекции.

Список литературы

1. Байрамова Г. Р., Прилепская В. Н. Кандидозная инфекция в акушерстве и гинекологии // *Provisorium*. — Том 1. — № 3. 2002. — С. 20–21.
2. Дикке Г. Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение // *Доктор.Ру*. 2018. № 6 (150). С. 26–29.
3. CDC. Vulvovaginal Candidiasis: 2015 sexually transmitted diseases treatment guidelines. — URL: www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm.
4. Denning D., Neale M., Rautema-Richardson R. et al. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: A systemic review // *Lancet. Infect. Dis.* 2018.
5. Safavieh M., Coarse C., Esiobi N. et al. Advances in Candida detection platforms for clinical and point-of-care applications // *Crit. Rev. Biotechnol.* 2017. Vol. 37. № 4. P. 441–458. [PMID: 27093473].
6. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD. AIDS*. 2018. [Epub ahead of print] [PMID: 30049258].
7. Vulvovaginal Candidiasis: 2015 sexually transmitted diseases treatment guidelines. — URL: www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm.
8. Lamont R. F., Sobel J. D., Akins R. A., Hassan S. S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J. P. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (5): 533–49. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
9. Mardh PA, Tchoudomirova K, Elshibly S, Hellberg D. Symptoms and signs in single and mixed genital infections. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 63: 145–152.
10. Павлович С. А. Микробиология с вирусологией и иммунологией / С. А. Павлович. — Минск: «Высшая школа». — 2005. — С. 754–756.
11. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения // *Доктор.Ру*. 2018. № 6 (150). С. 30–33.
12. Петерсен Э. Э.; Прилепская В. Н., ред. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 352 с.
13. Sharma JB, Buckshee K, Gulati N. Oral ketoconazole and miconazole vaginal pessary treatment for vaginal candidosis. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1991; 31: 276–278.
14. Sobel JD, Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Clin Micro bio* 1996; 34: 2497–9.
15. Kukner S, Ergin T, Cicek N, Ugur M, Yesilyurt H, Gokmen J. Treatment of vaginitis. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 43–47.
16. Тихомиров А. А., Олейник Ч. Г. Современное лечение кандидозного вульвовагинита. «РМЖ» № 62001 с. 227.
17. Л. В. Ткаченко, Н. Д. Углова, С. И. Жукова Эффективные схемы лечения острого и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // *РМЖ*, том 11, № 16, 2003.

Для цитирования. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Богатырева Л. Н., Гриценко И. А. Оптимизация схем лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // *Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология»*. — 2019. — Т. 2. — 14 (389). — С. 27–30.

