

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

*В.Л. Дудко, И.В. Лахно<sup>1</sup>, А.В. Сторчак<sup>1</sup>, О.В. Грищенко, Л.В. Дудко, Н.В. Лисицина*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

В последние годы отмечено возрастание частоты заболеваемости вагинальным кандидозом на фоне изменения внутриродовой структуры возбудителей в сторону возрастания удельного веса *Candida paralbicans* и появления резистентности к большинству известных антимикотических препаратов. Нами проведено изучение терапевтической эффективности применения влагалищных свечей с кетоконазолом сравнительно с однократным приемом флуконазола у гинекологических пациенток и интавагинальным использованием натамицина у беременных. На основании полученных данных доказано, что применение кетоконазола является оптимальным методом лечения кандидоза влагалища при проведении монотерапии в течение 10 дней при беременности и 5 дней у небеременных женщин.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вагинальный кандидоз, внутриродовой состав дрожжевых грибов, кетоконазол, Ливарол

Воспалительные заболевания половых органов негативно влияют на репродуктивную функцию женщины и часто являются причиной инфицирования плода и новорожденного.

Нерациональное использование лекарственных средств подавляет местный иммунитет, чем снижает резистентность влагалищного биотопа и способствует росту и прогрессированию числа колоний патогенных микроорганизмов.

Особую актуальность приобрела проблема вагинального кандидоза. Его частота за последние годы увеличилась более чем в два раза, составляя в разных регионах Украины от 20% до 50% в структуре инфекционной патологии нижних отделов половых органов [1, 3, 4].

Возбудителем вагинального кандидоза в большинстве случаев является *Candida albicans*, реже *Candida Krusei*, *Candida glabrata*, *Candida pseudotropicalis* и *Candida tropicalis*. Среди сопутствующих инфекций наиболее часто встречаются: гарднереллы, трихомонады, грамположительные палочки, бактероиды, фузобактерии, стрептостафилококки, хламидии и грамотрицательные микроорганизмы [2, 5].

Лечение вагинального кандидоза осуществляется сразу в нескольких направлениях:

1) устранение или ослабление влияния рискованных и патогенетически значимых факторов;

2) этиотропная терапия с помощью антимикотических препаратов;

3) восстановление нормальной микрофлоры влагалищного биотопа.

Противогрибковые средства выпускаются в лекарственных формах для внутреннего и

наружного применения. Они представлены препаратами полиенового (нистатин, леворин, амфотерицин В, натамицин), имидазолового (кетоконазол, клотримазол, бутконазол) и триазолового (флуконазол, интраконазол) рядов, а также лекарствами из других групп (орнидазол, гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин, декамин, бетадин и др.). Необходимо отметить, что общедоступность антимикотических препаратов, бессистемное применение наиболее мощных из них в дозировках необходимых для лечения системных микозов повышает устойчивость дрожжевых грибов к проводимому лечению.

Токсичность и способность большинства антимикотических препаратов подавлять нормальную лактобациллярную микрофлору влагалища диктуют необходимость их минимальной резорбции. Также желательным эффектом является воздействие на микст инфекции, что создает возможность проведения монотерапии. Указанным требованиям соответствует вагинальные препараты кетоконазола. Ливарол (кетоконазол, вагинальная форма) – представляет собой синтетическое производное имидазолдиоксолана, оказывающее фунгицидное и фунгистатическое действие в отношении дерматофитов, дрожжей, диморфных и высших грибов. Особый интерес представляет влагалищная форма препарата, так как максимальная концентрация в плазме крови женщины после применения 400 мг препарата колеблется в пределах 0-20,7 нг/мл. Поскольку нижняя граница титра фетотоксичности кетоконазола составляет 100 мг/мл [6], то появление вагинальных суппозиторий открывает перспективы для

применения антимикотика во время беременности (по крайней мере в III триместре) и лактации. Работа проводилась в соответствии с национальной программой «Репродуктивное здоровье населения Украины».

Целью исследования являлось выяснение бактериального пейзажа (в том числе и внутриродового дистрибутива) при остром грибковом поражении влагалища у беременных (III триместр) и небеременных пациенток, а также сравнительная характеристика выраженности клинических проявлений вагинального кандидоза и терапевтических возможностей натамицина, флуконазола и кетоконазола (Ливарола) в группах наблюдения в зависимости от рода кандидозной инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследована 331 пациентка с острым вагинальным кандидозом, из которых 154 пациентки были в сроках беременности 28-40 недель (I группа), 177 – небеременные (II группа). I группа больных была разделена на две клинические подгруппы. I-A подгруппа (основная) включала 82 больных, которым назначали Ливарол по 400 мг в сутки в вагинальных свечах в течение 5-10 дней. В I-B подгруппе (сравнения) – 72 беременные получали натамицин по 100 мг в сутки во влагалищных свечах на ночь в течение 6-9 дней. Группа небеременных пациенток была также разделена на две подгруппы – II-A и II-B. II-A подгруппа (основная) включала 93 пациентки, которые получали Ливарол по 400 мг в сутки в вагинальных свечах в течение 5 дней; II-B подгруппа (сравнения) – 84 больные, которым был однократно назначен флуконазол в дозе 150 мг перорально.

Всему обследованному контингенту проводили цитологическое, бактериоскопические и бактериологические исследования влагалищных выделений, определение влагалищного pH, кольпоскопию, аминотест до начала и в динамике проводимого лечения. Хламидии и гарднереллы выявляли также при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в шейечной слизи и иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови обследованных. Также оценивали клиническую симптоматику: зуд, жжение, диспареунию и лейкоорею по 3-бальной шкале (слабая, умеренная и выраженная).

Полученные результаты обработаны с помощью методов медицинской статистики с применением программного пакета Microsoft Excel с оценкой среднего (M) и его ошибки (m).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований было установлено, что длительность заболевания у всех обследованных пациенток составляла от 2 недель до 2 месяцев, то есть обследованию были подвергнуты больные с острой формой вагинального кандидоза.

В ходе микроскопии материала взятого из очага поражения в 100% случаев выявлялось присутствие мицелия и спор гриба. Полученные данные ещё раз подтверждают тот факт, что обнаружение во влагалищном мазке только спор гриба, даже при присутствии определённой клинической симптоматики не может быть основанием для постановки диагноза вагинального кандидоза. При этом грибы рода *Candida* могут быть представителями нормальной микрофлоры влагалища, не проявляя своих патогенных свойств.

Проведенное бактериологическое исследование позволило уточнить структуру возбудителей вульвовагинитов в группах наблюдения.

В I группе (беременные пациентки) среди возбудителей дрожжевого кольпита выделялись: *C. albicans* – 83,8%, *C. Krusei* – 7,2%, *C. glabrata* – 4,5%, *C. pseudotropicalis* – 2,9%, *C. tropicalis* – 1,6% (см. рис.1). У 97 пациенток (63,0%) в содержимом влагалища определялась сопутствующая патогенная или условно-патогенная флора: *St. epidermidis* – 34,7%, *Gardnerella vaginalis* – 27,8%, *E. Coli* – 22,7%, *Chlamidia trachomatis* (методом ИФА сыворотки крови и ПЦР шейечной слизи) – 9,6%, *Trichomonas vaginalis* – 4,1%, другие – 1,1%. Во II группе наблюдения (небеременные пациентки) при кандидозе смешанная флора была обнаружена у 158 89,3% больных, со спектром достоверно не отличающимся от показателей I группы: *St. Epidermidis* – 32,5%, *E. Coli* – 26,7%, *Gardnerella vaginalis* – 25,3%, *Chlamidia trachomatis* (методом ИФА или ПЦР) – 9,1%, *Trichomonas vaginalis* – 4,9%, другие – 1,5%. Несколько по другому выглядел внутриродовой кандидозный спектр: *C. albicans* – 69,2%, *C. Krusei* – 15,5%, *C. glabrata* – 11,3%, *C. pseudotropicalis* – 2,1%, *C. tropicalis* – 0,9% (рис. 1).

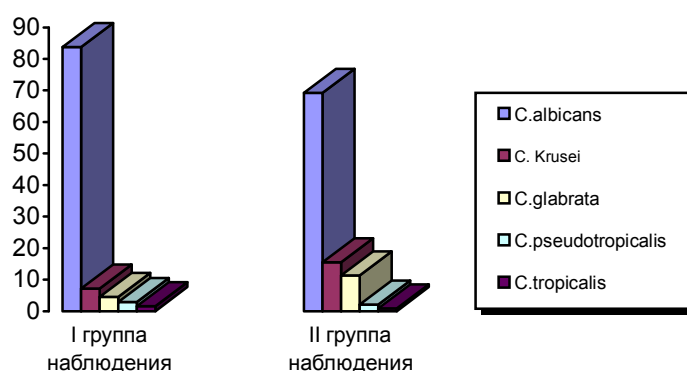


Рис. 1. Спектр высеваемых грибов рода Candida у пациенток с острым вагинальным кандидозом

Данные, полученные по спектру грибковых возбудителей в I группе наблюдения, практически не отличаются от данных В.И.Краснопольского (1997). В отличие от I, во II группе пациенток наблюдается существенные изменения в сторону смещения спектра высеваемых кандид в сторону ранее более редко встречающихся форм – *C. Krusei* и *C. glabrata*. Кроме того, наши данные по сравнению с более ранними исследованиями демонстрируют некоторое изменение и состава сопутствующей грибам флоры. Нами установлено, что увеличилось удельное количество грамотрицательных микроорганизмов, возбудителей хламидиоза и трихомониаза. Выявленные нами тенденции позволяют связать случаи

неэффективного лечения острых кандидозов в гинекологической практике с применением препаратов к которым флора (*C. Krusei*, *C. glabrata*) не- или слабочувствительна.

Клинически вагинальный кандидоз проявлялся зудом и жжением во влагалище, обильными творожистыми или жидкими пенящимися белями, диспареунией. При осмотре отмечалась отечность и гиперемия слизистой влагалища с беловатыми налетами из нитей псевдомицелия и слущенных клеток эпителия, длительно незаживающие ссадины и изъязвления. Степень выраженности жалоб пациенток и поражения слизистых также коррелировала с микробным составом содержимого влагалища (табл.).

Таблица  
Зависимость выраженности клинических проявлений вагинального кандидоза (в баллах) от рода возбудителя (M±m)

	I группа					II группа				
	C. Albicans	C. Krusei	C. glabrata	C. pseudotropicalis	C. Tropicalis	C. Albicans	C. Krusei	C. glabrata	C. pseudotropicalis	C. Tropicalis
Зуд, жжение во влагалище	2,3±0,2	1,8±0,2	1,6±0,1	1,9±0,1	1,5±0,2	2,1±0,1	1,4±0,1	1,3±0,2	1,5±0,1	1,6±0,2
Творожистые Бели	2,8±0,1	1,1±0,2	0,6±0,1	1,2±0,2	1,5±0,1	2,3±0,3	0,7±0,2	1,2±0,1	0,8±0,3	1,1±0,1
Водянистые Бели	0,6±0,3	2,5±0,1	2,1±0,3	1,9±0,2	2,3±0,1	0,2±0,2	2,6±0,2	1,9±0,1	2,4±0,2	2,2±0,1
Диспареуния	0,8±0,3	1,0±0,2	0,6±0,3	0,5±0,1	0,6±0,3	2,8±0,2	2,5±0,1	2,4±0,1	2,7±0,1	2,6±0,2
Отёчность, Гиперемия слизистой влагалища	2,7±0,2	1,7±0,2	1,6±0,1	1,8±0,2	1,5±0,2	2,9±0,1	1,8±0,3	1,5±0,2	2,0±0,1	1,5±0,2
Всего баллов	9,2±0,2	8,1±0,1	6,5±0,3	7,3±0,2	7,4±0,3	10,3±0,3	10,2±0,1	9,3±0,2	9,4±0,2	9,0±0,1

Таким образом степень выраженности клинических проявлений острого кандидозного вульвовагинита достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) в I группе, чем во II, что по-видимому связано с общими тенденциями по снижению иммунологической реактивности в организме беременной женщины. Кроме того имеются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) в выраженности симптоматики при острым

кольпите, вызванном *C. albicans* и другими грибами, как в I, так и во II группе. Так зуд, жжение во влагалище, творожистые бели, отёчность, гиперемия слизистой влагалища более выражены при кольпитах, вызванных *C. albicans* в обеих клинических группах; водянистые бели более интенсивны у больных кандидозом вызванным *C. Krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. tropicalis*.

Полученные данные позволяют отчасти опровергнуть суждение “кандидоз – это обильные творожистые бели”, так как полученные нами данные позволяют считать, что характер белей зависит от вида грибкового возбудителя и наличия микробных ассоциаций.

Оценка результатов бакпосевов в динамике проводимого лечения свидетельствует о более быстрых темпах восстановления нормального микробного пейзажа влагалища в I-а и II-а подгруппах под влиянием лечения кетоконазолом (рис. 2). По прошествии 5 дней терапии нормализация микрофлоры влагалища наблюдалась у 88,6% пациенток основных подгрупп и лишь у 58,3% подгрупп сравнения, на 7 сутки – 98,3% и 66,0% соответственно, 10 сутки – 99,4% больных, получавших кетоконазол и 75,6 %, где лечение производилось препаратами других групп. По-видимому, данный эффект был связан с активацией типичной флоры влагалища после элиминации *Candida* и

отсутствием повреждающего влияния кетоконазола на лактобациллярный биотоп. Следует отметить полипотентность влияния кетоконазола как противомикробного агента, одинаково эффективного в отношении различного рода грибов, патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и простейших. В противоположность этому нами была выявлена значительная частота резистентности к проводимому лечению натамицином или флуконазолом при инфекции *Candida nonalbicans* и сопутствующей патогенной флоры.

Оценка клинических проявлений влагалищного кандидоза под влиянием проводимой терапии позволяет считать, что у пациенток I-а и II-а подгрупп отмечался наилучший эффект. Это выражалось, прежде всего, более быстрым уменьшением явлений диспареунии, зуда, жжения во влагалище и нормализацией супружеских отношений (рис. 2 и 2-а).

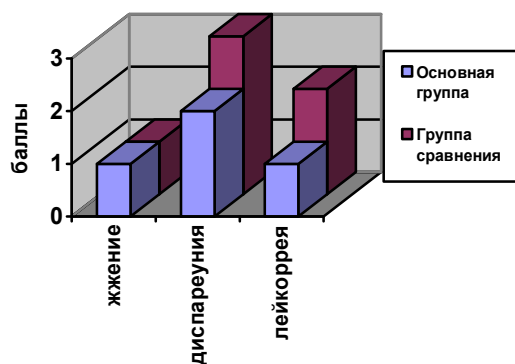


Рис. 2. Клинические симптомы после 5 дней лечения

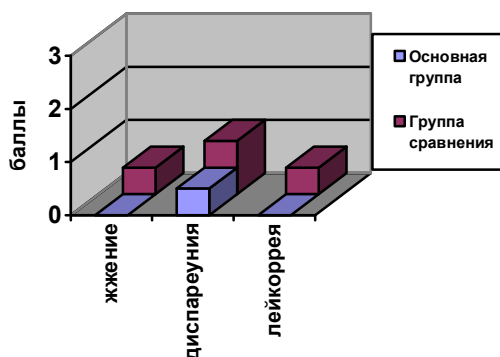


Рис. 2-а. Клинические симптомы после 10 дней лечения

Увеличение содержания во влагалищных выделениях числа колоний *Lactobacillus acidophilus* приводило к изменению pH в кислую сторону, что отражало повышение защитных свойств слизистой и

восстановление экологического баланса. Эти процессы были выражены в большей мере в основных I-а и II-а подгруппах пациенток, получавших для санации влагалища свечи с кетоконазолом (рис. 3).

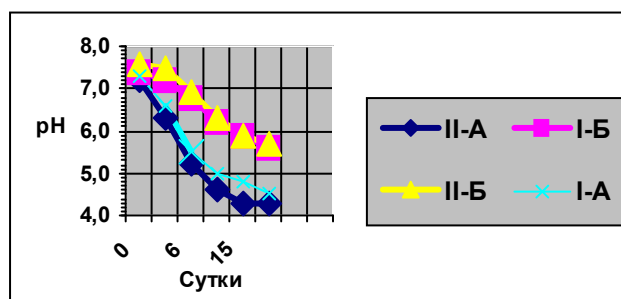


Рис. 3. Динамика pH влагалища при проведении лечения влагалищного кандидоза у обследованных пациенток

Таким образом, на основании данных представленных выше нами определено, что клиническая эффективность влагалищных свечей с кетоконазолом выше в 1,5 раза, чем

у препаратов подгруппы сравнения после 5 дней лечения и в 1,3 раза превосходит последнюю после 10 суток терапии. При этом у гинекологических пациенток

ефективність кетоконазола при інтравагінальному введенні перевищала традиційне застосування флуконазола в 1,4 рази, а у вагітних по порівнянню з натамицином відповідно в 1,2 рази.

## ВИВОДИ

1. В поточний момент відзначається зростання удільного ваги *C. nonalbicans* в загальній структурі дріжджової інфекції у вагітних з вагінальним кандидозом.
1. Зміна внутрішньої структури грибів в бік збільшення *C. Krusei* і *C. glabrata* супроводжується значущим відмінням клінічної симптоматики і виникненням резистентності к раніше широко застосовуваним засобам лікування

кандидозних запалень вульви і вагіни.

2. Відсутність достатнього ефекту від застосовуваної терапії може бути зумовлено відсутністю впливу вибраного засобу на мікстинфекцію і токсичним впливом на лактобацилярний біотоп.
3. Застосування вагінальних свічок з кетоконазолом є оптимальним методом лікування кандидозу вагіни при проведенні монотерапії у вагітних пацієнток в період 5 днів і 10 днів у вагітних.

Перспектива подальших досліджень полягає в оптимізації методів саніції нижніх відділів жіночих статевих органів з урахуванням зростання удільного ваги *Candida nonalbicans*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко О.В., Ляхно І.В., Дудко В.Л. та ін. // Клінічна фармація. - 2003. - Т. 7. - № 3. - С. 44-47.
2. Клінічні лекції по акушерству і гінекології. Під ред. Стрижакова А.Н., Давыдова А.И., Белоцерковцевой Л.Д. -М.:Медицина. - 2000. - 380 с.
3. Краснополський В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойні запалювальні захворювання придатків матки. -М.:Медпресс. - 1998. - 234 с.
4. Патологія вагіни і шийки матки. Під ред. Краснополського В.И. - М.:Медицина. - 1997. - 272 с.
5. Лыкова С. Г., Петренко О. С. // Сибірський ж. дерматології і венерології. - 2003. - № 4. - С. 33-37.
6. Borges M. // Perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen. - 2002. - № 7. - P. 25-31.

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА В СУЧАСНИХ УМОВАХ

*В.Л. Дудко, І.В. Ляхно<sup>1</sup>, Г.В. Сторчак<sup>1</sup>, О.В. Грищенко, Л.В. Дудко, Н.В. Лісіцина*

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

## РЕЗЮМЕ

В останні роки відзначено зростання частоти захворюваності вагінальним кандидозом на тлі зміни внутрішньої структури збудників у бік зростання питомої ваги *Candida nonalbicans* і появи резистентності до більшості відомих антимікотичних засобів. Нами проведено вивчення терапевтичної ефективності застосування піхвових свічок з кетоконазолом порівняно з одноразовим прийомом флуконазола в вагітних пацієнток і інтравагінальним використанням натамицину у вагітних. На підставі отриманих даних доведено, що застосування кетоконазола є оптимальним методом лікування кандидозу піхви при проведенні монотерапії протягом 10 днів при вагітності і 5 днів у невагітних жінок.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вагінальний кандидоз, внутрішній склад дріжджових грибів, кетоконазол, Ливарол

## SOME ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY AND PERSPECTIVE OF TREATMENT OF THE VAGINAL CANDIDOSIS

*V.L. Dudko, I.V. Lakhno<sup>1</sup>, G. V. Storchak<sup>1</sup>, O.V. Grishchenko, L.V. Dudko, N.V. Lisitsina*

The Medical Postgraduate Academy of Kharkov, Ukraine

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

## SUMMARY

For the recent years the increase of vaginal candidosis morbidity frequency on a background of change in the sorts of structure of mycological agents accompanied with obvious increase of densities *Candida nonalbicans* and occurrence of drug resistance to the majority of antimycotical preparations has been marked. We have carried out investigation of efficiency of intravaginal ketoconazolium application compared with

unitary fluconazolium reception in gynecological patients and intravaginal natamycinum usage in pregnant woman. On the basis of the received data is proved that ketoconazolium application is an optimal therapeutical method at realization of monotherapy within 10 days at pregnancy and 5 days in nonpregnant women.

**KEY WORDS:** vaginal candidosis, distribution of Candida sorts, ketoconazolium, Livarol