

УДК 615.616-08[616-093/-098]-611.6

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

Воронова О.А., Зильберберг Н.В., Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Н.П.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: voronova.70@mail.ru

Представлен анализ научно-медицинской литературы и обобщены данные собственных научных исследований, результаты клинических наблюдений за течением урогенитальной кандидозной инфекции у женщин, на основании которых были разработаны и предложены алгоритмы выбора и тактики назначения местной, системной или сочетанной терапии, и осуществлен подбор лекарственных препаратов разных фармакологических групп и методов введения. Научно обоснованы показания к выбору системного перорального антимикотика для лечения больных урогенитальным кандидозом.

Ключевые слова: урогенитальный кандидоз, вульва, влагалище, алгоритмы лечения, выбор группы антимикотика, метод назначения лекарственного препарата

THE SELECTION ALGORITHM OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH UROGENITAL CANDIDIASIS

Voronova O.A., Zilberberg N.V., Kuznetsova Y.N., Evstigneeva N.P.

Ural scientific research Institute of dermatovenerology and immunology of the Ministry of health of the Russian Federation, Ekaterinburg, e-mail: voronova.70@mail.ru

Presents analysis of scientific and medical literature and summarises its own research, the results of clinical observations during the genital Candida infection in women, which have been developed and proposed selection algorithms and tactics destination local system or combination therapy, and have been selected drugs of different pharmacological groups and methods of administration. Scientifically proven indications for selection of system oral antimycotics for the treatment of patients with urogenital candidiasis.

Keywords: urogenital candidiasis, vulva, vagina, treatment algorithms, the choice antimycotics, the method of appointment of the medicinal product

Кандидоз вульвы и влагалища (МКБ Х В37.3 при N77.1) или, в соответствии с клинической классификацией – урогенитальный кандидоз (В37.4) – широко распространенное заболевание, удельный вес которого в структуре инфекционной патологии нижних отделов мочеполовой системы женщин занимает до 45% [1–12].

Среди особенностей современного течения урогенитального кандидоза (УК) подмечено наличие частых повторных эпизодов заболевания, несмотря на, казалось бы, адекватно назначенное лечение и широкий выбор противогрибковых препаратов. Одной из причин рецидивирования инфекции, как правило, является ошибочная диагностика и некорректное назначение противомикотических средств, что приводит к видовому перераспределению в структуре возбудителей кандидозной инфекции и селекции устойчивых штаммов патогенных видов микроорганизмов [6, 8].

В связи с неоправданно частым назначением антибиотиков врачами и бесконтрольным применением противогрибковых препаратов пациентами повсеместно наблюдается изменение видового состава возбудителей УК. По данным зарубежных исследователей, *C. albicans* как причина УК выявляется всего в 43%, тогда как об-

наружение *C. glabrata* достигает уже 36% [10, 11].

Все большее значение виды *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) приобретают и в России [2, 5–7].

Виды *C. non-albicans* имеют гораздо более низкую чувствительность к флуконазолу, а некоторые из них отличаются природной резистентностью [2, 6, 8]. Что особенно тревожно, с 2000 г. нарастает доля штаммов *C. albicans*, устойчивых к основным группам существующих антимикотиков. Так, по данным J.K.Lee и других исследователей, чувствительными к флуконазолу были только 71% штаммов этого вида, дозозависимая чувствительность отмечалась у 6%, а резистентность – у 23% [2, 8, 10].

Разработанные Федеральные клинические рекомендации (2013), включающие разделы лечения больных кандидозом, содержат усредненные показатели частоты представления и кратности применения медицинских (в том числе диагностических) услуг и зарегистрированных, в соответствии с действующим законодательством, лекарственных препаратов – не являются алгоритмом лечения конкретного заболевания, не решают проблемы стабильности реконвалесценции пациента [9].

Поэтому врачу, прежде чем назначить лечение кандидозной инфекции, необходимо выполнить ряд общеустановленных положений: провести дифференциальный диагноз между состояниями колонизации *Candida spp.* или собственно инфекцией *Candida spp.* Обнаружение же грибов методом ПЦР или культурально при отсутствии клинических симптомов и анамнестических данных расценивается как бессимптомная колонизация (кандиданосительство). Лечение при этом не назначается [5, 9].

В тех случаях, когда имеются провоцирующие факторы или предрасполагающие состояния (антибиотикотерапия, сахарный диабет, беременность и другие), необходимо применять профилактическое лечение [9].

Выбор препарата, суточной и курсовой дозы определяется видом возбудителя, его чувствительностью к антимикотикам, формой клинического течения заболевания и ответа на терапию. Эрадикация возбудителя подтверждается исследованием мазка, но не культуры и не ПЦР, во избежание ложноположительных результатов [4, 7–9].

Для достижения успешного результата лечения УК или кандидоза вульвы и влагалища на этапе сбора анамнеза заболевания необходимо установить форму его течения. Согласно классификации, предложенной еще в 1998 году Sobel J.D., выделяют неосложненный и осложненный вульвовагинальный кандидоз [12].

Неосложненный, подразумевает наличие всех ниже перечисленных признаков (нормальное состояние организма, чаще обусловлен *C. albicans*, имеет легкое и средне-тяжелое течение, возникает спорадически или нечасто).

Осложненный подразумевает наличие какого-либо одного признака (развивается у больных с экстрагенитальной патологией (сахарный диабет и др. эндокринопатии, иммунодефицит или состояния, связанные с иммуносупрессией, онкологические заболевания и др., вызван этиологически *non-albicans*, имеет тяжелое течение и рецидивирующий или персистирующий характер течения).

Таким образом, наблюдаемые современные трансформации в течении УК, сопровождающиеся частым рецидивированием, чаще обусловлены ростом распространения видов *C. non-albicans*, и растущая резистентность микроорганизмов *C. albicans* к антимикотическим препаратам, отсутствие четких критериев выбора лекарственного препарата и послужило толчком к фор-

мированию цели настоящего исследования для разрешения отдельных вопросов терапии урогенитального кандидоза [2–5, 7].

Цель исследования: обосновать выбор препаратов для лечения урогенитального кандидоза для повышения комплаентности.

Материалы и методы исследования

Эффективность выбора лекарственных препаратов оценена у 119 пациенток в возрасте от 19 до 46 лет (средний возраст $32,5 \pm 13,5$) без провоцирующих и предрасполагающих факторов в анамнезе, обратившихся на прием к врачу-дерматовенерологу, которым был установлен диагноз урогенитального кандидоза и назначено соответствующее лечение. Из них в исследование эффективности местных форм лекарственных препаратов были включены 82 пациентки с острым неосложненным течением урогенитального кандидоза, а в исследование эффективности пероральных форм, включена 91 пациентка с непрерывно рецидивирующим урогенитальным кандидозом.

Материалом для лабораторного исследования служил соскоб эпителиальных клеток свода влагалища и отделяемое уретры. Для выявления этиологического фактора инфекции нами были интерпретированы результаты микроскопического исследования отделяемого половых путей (окрашенный препарат), а для идентификации вида дрожжеподобных грибов рода *Candida* мы использовали Candiselect.

Для характеристики дополнительно присутствующей микрофлоры во влагалище применяли набор реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени по ТУ 9398-020-46482062-2008 в комплектации: Фемофлор-16 (Россия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов анализа с использованием пакета прикладной программы BioStat на основе использования методов доказательной медицины.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного обследования микроскопическая картина отделяемого влагалища характеризовалась следующим: у 100% женщин присутствовали почкующиеся клетки дрожжевой группы, при этом у $94,96 \pm 0,5\%$ (113 человек) это состояние сопровождалось высоким лейкоцитозом 50 и более клеток в поле зрения, у $5,04 \pm 0,1\%$ в мазке отмечено присутствие единичных «ключевых клеток».

По видовой характеристике наиболее встречаемым видом *Candida spp.* в группе пациенток с острым течением инфекции (82 женщины) микробиологически возбудителем инфекции в 68 случаях являлась *C. albicans* ($82,9 \pm 0,1\%$), в 9 случаях – *C. tropicalis* ($10,9 \pm 0,1\%$), в 5 случаях – *C. krusei* ($6,09 \pm 0,1\%$). Полученные результаты по идентификации *Candida spp.* были сопоставимы между собой ($p \leq 0,05$) и не

противоречили данным проанализированных литературных источников.

В группе пациенток с рецидивирующим течением (91 женщина) в $72,53 \pm 0,1\%$ случаев выделяли *C. albicans* (66 чел), в $18,68 \pm 0,2\%$ случаев – *C. tropicalis* (17 чел) и в $8,79 \pm 0,1\%$ случаев – *C. kefir* (8 чел). В вагинальном биотопе женщин с рецидивирующим УК в 60,44% случаев наблюдали присутствие условно-патогенной микрофлоры: *E. coli*, *St. aureus*, *G. vaginalis*, более чем у половины больных (55 человек). В анамнезе пациенток данной группы отмечено длительное лечение антибиотиками у 69 женщин, в том числе лечение ИППП – у 55, абдоминальный симптомокомплекс – у 23 пациенток. Длительность рецидивирующего компонента заболевания у пациенток данной группы составляла от 2 месяцев до 2 лет. Большинство женщин отмечали неоднократное, бесконтрольное самолечение. У половых партнеров 78 женщин диагностирован кандидозный баланопостит.

Проведенное исследование позволило выделить характерные данные кандибиоты влагалища, соответствующие клиническому варианту течения кандидозной инфекции, что обусловило выбор назначения препаратов для лечения пациенток.

Так, пациенткам с острым течением было назначено лечение местными формами лекарственных средств. Выбор был остановлен на препаратах, где лекарственная субстанция содержит бутоконазола нитрат (гинофорт – 2% крем), однократно, период действия 4,5 дней (49 человек) и кетоконазол (ливарол – вагинальные свечи) 400 мг/сутки 5 раз (57 человек). Через 7–10 дней после лечения клиническая эффективность однократной дозы бутоконазола нитрата отмечена у 48 из 49 больных (97,9%), микробиологическая – у 47 из 49 (95,9%). Среди особенностей лечения данным методом нужно отметить позитивное влияние препарата на нормальную микрофлору влагалища: до лечения угнетение нормобиоты (снижение количества лактобацилл) отмечено у 16 женщин (32,65%), а после лечения – лишь у 1 из 49 женщин (2,0%). Таким образом, можно сделать заключение, что местное лечение лекарственным препаратом, содержащим высокоэффективную противокандидозную субстанцию – бутоконазола нитрат – можно рекомендовать для лечения неосложненного урогенитального кандидоза в режиме однократной лечебной дозы.

Результат эффективности лечения местным воздействием кетоконазолов оказался чуть менее эффективным: микологическая санация и клиническое выздоровление были достигнуты у 53 пациенток из 57, что составило 92,9%, у 4 (7,01%) пациенток при микроскопии мазков спустя 7 дней после окончания терапии вновь были обнаружены грибы. Этим больным назначен повторный 5-дневный курс используемого ранее препарата. После повторного курса грибы в окрашенных препаратах не обнаруживались. Данные результаты подтверждают хороший положительный эффект местных кетоконазолов от двукратного минимально допустимого курса лечения урогенитального кандидоза. Диспансерное наблюдение за больными в течение 3–4 месячного периода показало, что микологическая санация и клиническое выздоровление были достигнуты в 100% случаев. Половым партнерам пациенток из групп местного лечения назначалось обязательное обследование и, при выявлении у них кандидозного баланопостита или уретрита, обязательное лечение противокандидозными препаратами. Диспансерное наблюдение за половыми партнерами показало, что микологическая санация и клиническое выздоровление были достигнуты у 98,9%.

При лечении рецидивирующих форм течения урогенитального кандидоза назначение лекарственных средств согласно федеральным клиническим рекомендациям должно проводиться пероральными системными препаратами. Их очевидное преимущество заключается в большем удобстве применения по сравнению с местными формами. Спектр системных препаратов включает три группы азоловых производных: флуконазол, итраконазол кетоконазол. Поскольку кетоконазол при системном применении характеризуется рядом серьезных побочных явлений, он потерял клиническое значение как пероральный препарат.

Современные противогрибковые системные триазолы (флуконазол и итраконазол) остаются препаратами выбора в лечении кандидоза вульвы и влагалища [9].

Однако чувствительность разных видов дрожжеподобных грибов к этим двум антимикотикам неодинакова (таблица).

Согласно данным, представленным в таблице, виды грибов non-albicans обладают сравнимо меньшей чувствительностью к итраконазолу относительно флуконазола, что, конечно, следует учитывать врачу при назначении лечения, особенно в случаях

осложненного течения заболевания. Оптимальным выбором в таких случаях является обязательное микробиологическое исследование

видовой принадлежности возбудителей и определение их чувствительности к противогрибковым агентам.

Таблица 1

МПК антимикотиков к грибам рода *Candida* (относительно МПК к *C. albicans*) по Lombardi G (1989), Marriot MS (1987), J.K. Lee (2000)

Группа антимикотика \ Виды грибов	<i>C. albicans</i>	non-albicans			
		<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Флуконазол	1.0	64.0	4.9	3.6	26.0
Итраконазол	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация.

В случаях, если у врача отсутствует возможность проведения таких исследований или интерпретация полученных результатов неоднозначна, при выборе системного препарата следует руководствоваться определенным алгоритмом, основанным на видовой принадлежности и чувствительности возбудителя к антимикотику.

Учитывая широкий спектр действия и высокую активность антимикотиков фармакологической группы флуконазолов и итраконазолов для всех дрожжеподобных грибов, при лечении пациенток с УК (особенно при осложненных, хронических, рецидивирующих формах) выбор предпочтений в назначении лечения может быть обусловлен лишь хорошей переносимостью и отсутствием противопоказаний. Фармакокинетика их такова, что они распределяются во многие органы и ткани, обеспечивая воздействие на возбудителя в любой локализации. Кроме того, лечение системными препаратами предусматривает минимальные курсы терапии, в то время как лечение большинством местных форм должно быть достаточно длительным.

Данный факт подтвержден результатом настоящего исследования, которое показало хорошую эффективность лечения 91 больной рецидивирующим урогенитальным кандидозом, среди которых 54 человека – получали лечение флуконазолом (микосист 50 мг/сутки – 1 раз в сутки 7 дней) и 37 человек – итраконазолом (орунгал 200 мг (2 капс.) 1 раз в сутки в течение 7 дней). Полученные результаты лечения в группах сравнивались между собой.

При назначении вышеперечисленных лекарственных препаратов по предложенным схемам терапии регресс симптоматики наблюдали на второй день от начала лече-

ния, и к 7 дню терапии клинические проявления болезни у пациенток в обеих группах полностью нивелировали (100 %).

Все пациентки из обеих групп перенесли лечение хорошо, не предъявляя жалоб на какие-либо неприятные ощущения или побочные эффекты. При первом контроле лечения через 14 дней после окончания терапии дрожжеподобных грибов в группе пациенток, пролеченных флуконазолом отмечено не было ($p \leq 0,05$). В группе пациенток, получающих лечение итраконазолом, были обнаружены дрожжеподобные грибы в высоком количественном титре при микробиологическом исследовании у 2 женщин (5,4 %), которым был назначен дополнительный трехдневный курс терапии со сменой фармакологической группы препарата на флуконазол, после чего были получены отрицательные результаты лабораторного исследования. Микробиологическая эффективность лечения в данной группе составила 94,6% (35 женщин). Преимущество перед использованием препаратов из группы флуконазолов над итраконазолами и наоборот, в лечении пациенток с осложненным течением урогенитального кандидоза выявлено не было.

Полученные данные свидетельствуют о высокой результативности выбора схем терапии и предпочтений в подборе антимикотиков для лечения пациенток с неосложненным и рецидивирующим течением урогенитального кандидоза.

Выводы

Клиническая (97,9%) и микробиологическая (95,9%) эффективность лечения неосложненного урогенитального кандидоза местными формами бутаконазола нитрата показала более надежный результат тера-

пии над интравагинальным введением кетоконазолов.

Клиническая эффективность перорального лечения пациенток, страдающих рецидивирующим урогенитальным кандидозом, препаратами, содержащими флуконазол или итраконазол, составила 100%, микробиологическая эффективность – 94,6%.

Критериями при выборе антимикотического препарата помимо рекомендаций врача являются: терапевтическая эффективность лекарственного препарата; выбор фармакологической группы лекарственного препарата; отсутствие побочных явлений и нежелательных реакций со стороны отдельно взятого пациента; результат микробиологического исследования, которое в случае рецидивирующего течения инфекции необходимо обязательно проводить.

Список литературы

1. Богданова Г.С. Вагинальный кандидоз: место буютоконазола в фармакотерапии / Г.С. Богданова, З.С. Зайдиева, В.А. Заякин // Гинекология. – 2013. – Т. 1(1). – С. 32–34.
2. Буданов П.В. Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения вагинальных лекарственных форм / П.В. Буданов, А.Г. Асланов, З.М. Мусаев, Е.Э. Гилядова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 1. – С. 72–78.
3. Герасимова Н.М. Эффективность препарата Буютоконазол в терапии вульвовагинитов кандидозной этиологии / Н.М. Герасимова, О.А. Воронова, Н.Л. Жулимова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 71–72.
4. Данькова И.В. Принципы монотерапии вульвовагинального кандидоза / И.В. Данькова, Т.В. Ярыгина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 12. – С. 69–72.
5. Кунгуров Н.В. Актуальные проблемы лечения урогенитального кандидоза / Н.В. Кунгуров, Н.М. Герасимова, И.Ф. Вишневецкая // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 50–52.
6. Муравьева В.В. Сравнительная оценка видовой идентификации вагинальных изолятов дрожжевых грибов методом MALDI-TOF MS и традиционными (биохимическими и фенотипическими) методами / В.В. Муравьева, Т.В. Припутневич, М.Г. Завьялова, А.С. Анкирская, Е.Н. Ильина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т1(1). – С. 10–17.
7. Линева О.И. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Ливарол производства ОАО «Нижфарм» в терапии вагинального кандидоза / О.И. Линева, М.Е. Шляпников, Н.В. Спиридонова // Нижфарм. – 2004. – 12 с.
8. Подольский В.В. Лечение воспалительных заболеваний половых органов грибковой этиологии у женщин фертильного возраста в амбулаторных условиях / В.В. По-

дольский, Вл.В. Подольский // Здоровье женщины. – 2012. – Т. 4(70). – С. 80.

9. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей / под ред. проф. В.Н. Прилепской – М., 2013. – С. 50.

10. Lee J.K. Int J Antimicrob Agent. – 2000. – V. 16(3). – P. 205–209.

11. Centers for Disease Control: Sexually transmitted diseases treatment guidelines MMWR – 2002. – V. 51. – P. 1–78.

12. Sobel J.D., Faro S., Force R.W. et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations. Am.J.Obstet.Gynecol. – 1998. – V. 178. – P. 203–211.

References

1. Bogdanova G.S. Vaginalnyy kandidoz: mesto butokonazola v farmakoterapii / G.S. Bogdanova, Z.S. Zaydieva, V.A. Zayakin // Ginekologiya. 2013. T. 1(1). pp. 32–34.
2. Budanov P.V. Effektivnoe vosstanovlenie kolonizatsionnoy rezistentnosti vlagalishcha: preimushchestva i ogranicheniya vaginalnykh lekarstvennykh form / P.V. Budanov, A.G. Aslanov, Z.M. Musaev, E.E. Gilyadova // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013. no. 1. pp. 72–78.
3. Gerasimova N.M. Effektivnost preparata Butokonazol v terapii vulvovaginitov kandidoznoy etiologii / N.M. Gerasimova, O.A. Voronova, N.L. Zhulimova // Akusherstvo i ginekologiya. 2007. no. 3. pp. 71–72.
4. Dankova I.V. Printsipy monoterapii vulvovaginalnogo kandidoza / I.V. Dankova, T.V. Yarygina // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2013. no. 12. pp. 69–72.
5. Kungurov N.V. Aktualnye problemy lecheniya urogenitalnogo kandidoza / N.V. Kungurov, N.M. Gerasimova, I.F. Vishnevskaya // Akusherstvo i ginekologiya. 2005. no. 4. pp. 50–52.
6. Muraveva V.V. Sravnitel'naya otsenka vidovoy identifikatsii vaginalnykh izolyatov drozhzhevyykh gribov metodom MALDI-TOF MS i traditsionnymi (biokhimicheskimi i fenotipicheskimi metodami) / V.V. Muraveva, T.V. Priputnevich, M.G. Zavyalova, A.S. Ankirskaya, E.N. Ilina // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2014. T. 1(1). pp. 10–17.
7. Lineva O.I. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti primeneniya preparata Livarol proizvodstva OAO «Nizhfarm» v terapii vaginalnogo kandidoza / O.I. Lineva, M.E. Shlyapnikov, N.V. Spiridonova // Nizhfarm. 2004. 12 p.
8. Podolskiy V.V. Lechenie vospalitelnykh zabolevaniy polovykh organov gribovoy etiologii u zhenshchin fertillnogo vozrasta v ambulatornykh usloviyakh / V.V. Podolskiy, V.I. Podolskiy // Zdorove zhenshchiny. 2012. T4(70). p. 80.
9. Federalnye klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie zabolevaniy, soprovozhdayushchikhsya patologicheskimi vydeleniyami iz polovykh putey / pod red. prof. V.N. Prilepskoy. M., 2013. p. 50.
10. Lee J.K. Int J Antimicrob Agent. 2000. V. 16(3). pp. 205–209.
11. Centers for Disease Control: Sexually transmitted diseases treatment guidelines MMWR 2002. V. 51. pp. 1–78.
12. Sobel J.D., Faro S., Force R.W. et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998. V. 178. pp. 203–211.