



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО ДИСБИОЗА, ВЫЗВАННОГО ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA*



Е.Н. НОСЕНКО

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета
ORCID: 0000-0002-7089-2476

Е.П. ГОЛОВАТЮК

к. мед. н., ассистент кафедры реконструктивной и восстановительной медицины с курсом репродукции ОНМедУ, главврач медицинского центра репродуктивного здоровья «Гамета», г. Одесса
ORCID: 0000-0002-9033-3583

Контакты:

Носенко Елена Николаевна
Одесский национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии № 1
65082, Одесса, пер. Валиховский, 2
тел.: +38 (048) 723 84 41
e-mail: nosenko.olena@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Кандидоз – заболевание кожи, придатков кожи, внутренних органов, вызываемое условно-патогенными грибами рода *Candida*.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* относятся к несовершенным грибам – дейтеромицетам (анаскоспоровым). Род грибов *Candida* включает приблизительно 300 разновидностей с различными морфологическими и функциональными особенностями. Грибы выявляются в составе нормальной флоры на коже, в пищеварительном тракте и на слизистых оболочках, включая человеческий урогенитальный тракт [16].

Вегетативные формы дрожжеподобных грибов рода *Candida* – одноклеточные микроорганизмы овальной или круглой формы, размеры которых составляют 1,5–10 мкм. *Candida spp.* не образуют истинного мицелия. За счет удлинения клеток гриба и соединения их синдесмальными контактами в цепи *in vivo* образуется псевдомицелий, не имеющий общей оболочки и перегородок (100–300 мкм), формируются бластоспоры (клетки почки, «сидящие» на перетяжках псевдомицелия) и некоторые хламидоспоры – споры с двойной оболочкой. Главными признаками, отличающими грибы рода *Candida* от истинных дрожжей, являются следующие: наличие псевдомицелия; отсутствие аскоспор (спор в сумках внутри клеток); характерные культуральные особенности.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Грибы рода *Candida* обычно обитают в вагинальной слизистой женщин только в качестве колонизаторов; однако в ненадлежащих условиях размножение дрожжей увеличивает индуцирующую экспрессию факторов вирулентности, которые впоследствии влияют на слизистую оболочку и вызывают симптомный вульвовагинальный кандидоз (ВВК) [8, 12].

Вульвовагинальная инфекция, вызванная *Candida spp.*, поражает преимущественно женщин пубертатного и репродуктивного возраста и составляет примерно 15–25% случаев вагинитов [13].

ВВК преимущественно вызывается *C. albicans*, и его распространенность может достигать 85–95% [18]. Однако зарегистрированы инфекции (около 15%), вызванные и другими видами, такими как *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* и *C. lusitaniae* [10, 16, 18]. Согласно данным литературы, эти виды *Candida* являются частью нормальной микробиоты влажной слизистой и присутствуют у 20–80% здорового взрослого населения, с клиническими проявлениями у 10% пациенток в период менопаузального перехода, у 5–10% – в постменопаузе и у 30% беременных женщин [10, 14].

Патогенность грибов рода *Candida* обусловлена их способностью к адгезии к эпителиальным клеткам. Прикрепление к слизистой оболочке является одним из условий для дальнейшей инвазии микроорганизма в подлежащие ткани. Как фактор вирулентности также рассматривают способность к быстрому образованию нитей псевдомицелия (в большей степени выражена у *Candida albicans*).

Этапы развития прогрессирующей кандидозной инфекции включают прикрепление (адгезию) грибов к поверхности эпителиальных клеток; внедрение их в эпителий с нарушением целостности клеточной мембраны; проникновение в субэпителиальное пространство; инвазию в соединительную ткань; преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов; врастание в сосуды; гематогенную диссеминацию с поражением различных органов и систем. Наиболее тяжелым проявлением генерализованной кандидозной инфекции является кандидозный сепсис.

Предрасполагающими факторами к развитию ВВК являются:

1. **Скомпрометированный иммунитет:** применение антибиотиков широкого спектра действия, различные специфические и неспецифические вагинальные инфекции, травмы, вызывающие кожную сенситизацию аллергены, поздняя беременность, иммуносупрессия.

2. **Эндокринные расстройства:** аномальные маточные кровотечения, синдром поликистозных яичников, патология щитовидной железы, паращитовидной железы, надпочечников и др.

3. **Менструальный цикл:** поздняя лютеиновая фаза.

4. **Дефекты и мутации генов, ответственных за антифунгальный ответ.**

5. **Лекарства:** комбинированные оральные контрацептивы (КОК), кортикостероиды, иммуносупрессанты, антибиотики, антитрихомонацидные средства.

6. **Обтягивающее белье и колготки, синтетические средства гигиены.**

7. **Беременность:** высокие уровни эстрогенов вызывают увеличение гликогена в эпителии, который является питательной средой для роста и размножения *Candida*, грибы приобретают большую способность пенетрировать влажную стенку.

8. **КОК, содержащие высокие дозы эстрогенов.** Механизм такой же, как и при беременности. Не обнаружено синергизма с низкодозированными КОК и ростом *Candida*.

9. **Различные интрагенитальные устройства.** Внутриматочные спирали, влагалищные диафрагмы и колпачки ассоциируются с рецидивами ВВК, так как служат резервуаром для *Candida*.

10. **Метаболические нарушения** (избыточный вес и ожирение, инсулинорезистентность и др.) предрасполагают к ВВК.

11. **Антибиотики, подавляющие лактофлору.** В результате для *Candida* нет конкуренции за места прикрепления к влагалищному эпителию, и они получают возможность свободного роста, адгезии и размножения. Однако некоторые исследователи опровергают это предположение.

На современном этапе триггером ВВК считается не изменение свойств гриба, а снижение резистентности макроорганизма. Т. е. кандидоз – это яркий пример оппортунистической инфекции, своего рода иммунологическая драма, где особую роль играют факторы агрессии и патогенности гриба и факторы антифунгальной резистентности макроорганизма [1].

Согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США от 2015 г. [17], добавление 10% раствора КОН (гидроксида калия) в образцы вагинального отделяемого при диагностике ВВК улучшает визуализацию дрожжей и мицелия, нарушая клеточный материал, который может затенять дрожжи или псевдогифы. Исследование влажных препаратов с помощью 10% раствора КОН должно проводиться у всех женщин с симптомами или признаками ВВК, а также у женщин с положительным результатом бактериоскопии вагинальных мазков. У пациенток с отрицательным для *Candida* влажным препаратом, но с наличествующими признаками или симптомами ВВК следует исследовать вагинальные культуры. При отсутствии

возможности проведения культурального исследования можно рассмотреть эмпирическое лечение этих женщин [7, 17].

Идентификация грибов рода *Candida* культуральным методом при отсутствии симптомов или признаков не является показанием к лечению, поскольку *Candida spp.* и другие дрожжи присутствуют во влагалище приблизительно 10–20% женщин. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США не рекомендует тестирование дрожжей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в рутинной практике; золотым стандартом для их диагностики остается культуральный метод [17].

ВВК может возникать одновременно с заболеваниями, передающимися половым путем, что необходимо учитывать при обследовании пациенток. Большинство здоровых женщин с неосложненным ВВК не имеют идентифицируемых предрасполагающих факторов [17].

Кандидоносительство предполагает отсутствие жалоб и выраженной клинической картины заболевания, при этом *Candida* выделяются в количестве не более 10^3 КОЕ/мл. Бессимптомная колонизация *Candida spp.* может сопровождаться появлением обильных жидких прозрачных влагалищных выделений. Микроскопически при исследовании образцов вагинального отделяемого определяется небольшое количество почкующихся форм дрожжеподобных грибов при отсутствии псевдомицелия.

В настоящее время заключение о повышенной колонизации или инфекции *Candida* можно сделать при их концентрации в количестве свыше 1×10^4 КОЕ/мл. Диагноз ВВК подтверждается только при наличии клинических проявлений. В случае выделения более 1×10^4 КОЕ/мл и отсутствия клинических проявлений можно говорить о бессимптомной колонизации. Количество выделенных грибов не коррелирует с выраженностью клинических проявлений [3].

На основании клинических проявлений, микробиологии, факторов хозяина и реакции на терапию CDC предлагают следующую классификацию ВВК [17].

Неосложненный ВВК:

- спорадический или редкий ВВК;
- легкий и умеренный ВВК;
- скорее всего, *Candida albicans*;
- у женщин с нескомпрометированным иммунитетом.

Осложненный ВВК:

- рецидивирующий ВВК;
- тяжелый ВВК;
- кандидоз *non-albicans*;
- у женщин с диабетом, с иммуноскомпрометированными состояниями (например, ВИЧ-инфекцией), ослабленных или во время иммуносупрессивной терапии (например, кортикостероидами).

Приблизительно 10–20% женщин будут иметь осложненный ВВК, требующий специальных диагностических и терапевтических опций.

Клинический диагноз ВВК предлагается ставить при наличии внешней дизурии и вульварного зуда, боли, отека и покраснения. Признаки включают отек вульвы, трещины, извилины и обильные творожистые выделения из влагали-

ща, дизурию и диспареунию. При физическом осмотре влагалище и половые губы обычно являются эритематозными, шейка матки при осмотре в зеркалах выглядит нормально, наблюдаются творожистые выделения. Хотя типичные симптомы ВВК включают зуд, вагинальную болезненность, диспареунию, дизурию и аномальные выделения из влагалища, ни один из них не специфичен для этого заболевания. По оценкам различных исследователей, 75% женщин будут иметь, по крайней мере, один эпизод ВВК в течение жизни, а 40–45% – два или более эпизода [17].

Диагноз ВВК может быть поставлен женщине, у которой есть признаки и симптомы вагинита, если:

- 1) влажный препарат (солевой раствор, 10% KOH) или окраска по Граму влагалищного отделяемого демонстрирует вегетативные формы, гифы либо псевдогифы *Candida*, или
- 2) культуральный метод или другой тест (ПЦР) дает положительный результат для видов дрожжей рода *Candida*.

Следует сделать акцент на том, что ВВК связан с нормальным pH влагалища (< 4,5) [17].

По данным CDC (2015), в лечении неосложненного ВВК эффективны краткосрочные актуальные схемы (т. е. однократная доза и курс 1–3 дня), при этом местно применяемые препараты азолы более действенны, чем нистатин. Лечение азолами приводит к облегчению симптомов и отрицательным результатам культурального метода у 80–90% пациентов, которые завершают терапию [17].

Неосложненный ВВК обычно не передается при половом акте; таким образом, лечение половых партнеров не рекомендуется [2]. У меньшей части сексуальных партнеров-мужчин наблюдается кандидозный баланопостит и уретрит, что вызывает воспаление крайней плоти, головки полового члена и передней уретры. Это может сопровождаться появлением эритематозных областей на головке полового члена в сочетании с зудом или раздражением. Этим мужчинам для облегчения симптомов необходимо лечение с помощью противогрибковых средств.

Местные антимикотики обычно не вызывают никаких системных побочных эффектов, хотя может регистрироваться локальное жжение или раздражение.

Оральные азолы иногда вызывают тошноту, боль в животе и головную боль. Терапия оральными азолами редко ассоциируется с аномальными подъемами ферментов печени.

Клинически важные взаимодействия могут возникать, когда пероральные азоловые агенты вводятся с другими препаратами.

У женщин с осложненным ВВК должно быть проведено культуральное исследование вагинального отделяемого для подтверждения клинического диагноза и выявления необычных видов, в том числе *non-albicans*, в частности *Candida glabrata* (не образует псевдогифы или гифы и не может быть легко распознана при микроскопии) [17].

Хотя устойчивость *C. albicans* к азолам, возможно, становится все более распространенной во влагалищных изолятах, тестирование на чувствительность обычно не оправдано для индивидуальных рекомендаций по лечению [17].

Рецидивирующий ВВК (РВВК), обычно определяемый как четыре или более эпизодов симптомного ВВК в течение года, развивается у небольшого процента женщин (< 5%) [17].

Патогенез РВВК плохо изучен, и большинство женщин с РВВК не имеют явных предрасполагающих или лежащих в основе состояний. Исследования последних лет установили, что рецидивирующий ВВК не является результатом реинфицирования половых путей кандидами, а обусловлен ослаблением иммунного статуса макроорганизма, повышением вирулентности микроорганизмов и приобретенной резистентностью к полиеновым или имидазольным препаратам [7]. *C. glabrata* и другие виды *C. non-albicans* наблюдаются у 10–20% женщин с РВВК. Обычная противогрибковая терапия не так эффективна против этих видов *non-albicans*, как против *C. albicans*.

Как отмечают в CDC, каждый отдельный эпизод РВВК, вызванный *C. albicans*, хорошо реагирует на кратковременную оральную или местную терапию азолом [17]. В то же время для поддержания клинического и микологического контроля некоторые специалисты рекомендуют более длительную начальную терапию (например, 7–14 дней актуальной терапии или пероральную дозу флуконазола 100, 150 или 200 мг в каждый третий день курса, т. е. в общей сложности 3 дозы в 1-й, 4-й и 7-й день), чтобы попытаться обеспечить микологическую ремиссию до начала поддерживающего противогрибкового режима [17].

При РВВК в CDC рекомендуют использовать поддерживающую терапию, рекомендуемой схемой которой является пероральный прием флуконазола (100, 150 или 200 мг) в неделю в течение 6 месяцев. Если такой режим неприемлем, можно также рассмотреть альтернативные методы лечения, применяемые с перерывами [17]. Вместе с тем у 30–50% женщин после прекращения поддерживающей терапии будет наблюдаться рецидив заболевания.

Симптомных женщин, которые остаются культурально-позитивными, несмотря на поддерживающую терапию, следует консультировать с привлечением смежных специалистов.

Тяжелый ВВК (т. е. обширная эритема вульвы, отек, экскориация и образование трещин) связывают с более выраженными показателями клинического ответа у пациенток.

Лечение ВВК остается актуальной задачей в связи с недостаточной эффективностью многих терапевтических методов, распространением рецидивов, а также случаев непереносимости некоторых препаратов [6].

При лечении и профилактике ВВК следует:

- употреблять в пищу йогурты, содержащие живые молочнокислые культуры, а также натуральные продукты, обладающие хорошим противогрибковым действием, такие как чеснок, прополис, ягоды и листья брусники, сок и семена грейпфрута, листья ореха, масло чайного дерева;
- избегать случайных половых связей;
- нормализовать массу тела, употребляя больше фруктов, овощей, кисломолочных продуктов;
- максимально ограничить употребление сахара и других рафинированных углеводов, поскольку они создают питательную среду для грибов. При чувствительности к дрожжеподобным или плесневым грибкам лучше избегать содержащих их продуктов: хлеба, сладкой дрожжевой выпечки и плесневых сыров;
- использовать хлопчатобумажное нижнее белье, поскольку синтетические ткани не обеспечивают достаточного до-

ступа воздуха к коже. Вследствие повышения температуры и затрудненного испарения пота появляются условия для возникновения инфекции, включая кандидоз влагалища;

- при необходимости применять при половом акте только водорастворимые виды лубрикантов;
- при аллергической реакции на презервативы из латекса использовать изделия из полиуретана. При этом необходимо сдать анализы, чтобы удостовериться, что это именно аллергия, а не другое заболевание;
- не применять спринцевания, что поможет избежать вымывания здоровой флоры.

Противогрибковым действием обладает целый ряд препаратов, которые в зависимости от химической структуры разделяются на несколько групп, отличающихся по спектру активности, фармакокинетики, переносимости и особенностям клинического применения [4].

1. Полиены (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В).

2. Азолы:

- имидазолы (клотримазол, изоконазол, бифоназол, миконазол, эконазол, оксиконазол, тиоконазол, кетоконазол, сертаконазол, фентиконазол, азанидазол, пропенидазол, бутконазол, омоконазол, флутримазол, комбинации производных имидазола).
- триазолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол, текназол, фторконазол).

3. Аллиламины (тербинафин, нафтифин).

4. Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин).

5. Препараты разных химических групп (калия йодид, флуцитозин, гризеофульвин, циклопирокс, хлорнитрофенол и др.).

Наиболее используемой группой антимикотиков в гинекологической практике являются азолы, синтетические антимикотики для системного и местного применения, которые объединяют препараты групп имидазола и триазола.

Несмотря на большой выбор антимикотических препаратов, терапия кандидоза не всегда успешна и может сопровождаться разнообразными побочными реакциями [6]. Кроме того, в настоящее время распространяется исходная и приобретенная устойчивость микотической инфекции к лекарственным средствам, причем зачастую к нескольким антимикотикам одновременно (так называемая перекрестная резистентность). Определенную роль в формировании устойчивости к антимикотикам играют нарушения доставки и выведения препарата из клетки. Как указывает И.В. Хамаганова (2013), основными механизмами развития противогрибковой резистентности являются следующие: выработка мутировавшими грибковыми клетками ферментов, блокирующих транспортные системы, доставляющие лекарство в клетку; появление грибковых клеток с большим количеством помп, выбрасывающих лекарство из клетки; большая скорость производства субстрата, на который действует антимикотик, мутировавшими штаммами; изменение структуры целевого фермента, на который действует антимикотик, в результате чего отсутствует соединение с лекарством; наличие (или выработка грибковыми клетками) альтернативного ферментного пути, компенсирующего функцию утраченного фермента [6].

«Идеальный» препарат для лечения вагинальной грибковой инфекции должен быть эффективным в отношении резистентных штаммов грибов; обладать широким спектром антифунгального действия при минимальных сроках лечения и отсутствии токсичности; не должен подавлять нормальную физиологическую флору влагалища; должен давать минимальный процент рецидивов; быть не только эффективным, но и максимально безопасным; иметь минимум местных и системных побочных эффектов.

Принципам современного выбора антимикотического препарата для местного лечения ВВК отвечает оригинальный препарат сертаконазола – Залаин («Эгис», Венгрия). Препарат не является просто очередным азолом. Противогрибковые свойства сертаконазола определяются его уникальной химической структурой: 3,7-двузамещенный бензотиофен, один из радикалов которого содержит хорошо известную азоловую группировку.

Создание молекулы сертаконазола получило высокую оценку фармацевтической общественности. В 1993 г. за создание препарата Залаин исследователям Ferrer Group Research Centre (Испания) была присуждена премия Галена в области исследования и разработки лекарственных средств, которая является высочайшей наградой в биомедицине. В 1995 г. сертаконазол был включен в Европейскую Фармакопею. В 2004 г. препарат был одобрен FDA.

Двойная молекула сертаконазола оказывает тройной механизм действия: фунгистатический, фунгицидный и ингибирование диморфной трансформации *C. albicans* [2].

Фунгистатическое действие сертаконазола и многих других противогрибковых средств базируется на наличии в сложной структуре клеточной мембраны грибов ригидной дисковидной молекулы эргостерола – наиболее важного стерола в мембранах грибов и дрожжей. Это соединение регулирует внутреннюю «подвижность» или «текучесть» мембраны. Любой дефицит эргостерола вызывает нарушения устойчивости и плотности мембраны. Подавление биосинтеза эргостерола, обусловленное наличием азоловой группировки, проявляется при использовании сертаконазола даже в очень низких концентрациях.

Фунгицидное действие сертаконазола связано с прямым повреждающим действием на плазматическую мембрану гриба. Залаин, имея высокую липофильность и сходство бензотиофена с триптофаном, легко встраивается в мембрану гриба, вызывая образование воронок, каналов и пор. Это приводит к массивной утечке электролитов, аденозинтрифосфата и других жизненно важных веществ из грибковых клеток. Разрушение плазматической мембраны вызывает деструкцию скелетона клетки и гибель ее содержимого в результате лизиса органелл.

В процессе инвазии бластоспоры *Candida* трансформируются в псевдогифы и псевдомицелий (филаментозную форму). **Диморфная трансформация** – дрожжевая-гифальная форма (yeasts-hyphae) – способна облегчить *Candida* проникновение в ткани и помогает микроорганизму обходить защитные системы хозяина. Залаин ингибирует процесс перехода бластоспор *C. albicans* из дрожжевой в филаментозную (мицеальную) форму, т. е. нарушает ключевой процесс в патогенезе кандидоза [15].

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Сертаконазол обладает широким спектром действия (табл. 1). Он активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*); дрожжей (*Candida spp.*); плесневых грибов – филаментных грибов-оппортунистов, которые проявляют патогенность при иммунокомпромиссе; некоторых бактерий (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*); при этом не подавляет жизнеспособность *Lactobacillus spp. in vitro* [6, 9, 11].

Чем меньше индекс фунгицидности (отношение минимальной фунгицидной (МФК) к минимальной ингибирующей концентрации (МИК)), тем выше фунгицидная активность противогрибкового препарата. Для сертаконазола индекс фунгицидности приближается к единице (рис. 1).

Высокая комплаентность сертаконазола обеспечивается способностью легко проникать в глубокие слои эпидермиса и длительно сохраняться там, что способствует укорочению курса лечения.

Сертаконазол не оказывает системного действия. Уровень его системной абсорбции настолько низок, что после интравагинального применения этот препарат не обнаруживается ни в плазме крови, ни в моче. Плазматический уровень радиоактивности сертаконазола отрицателен в любой момент времени. В ходе исследований на здоровых добровольцах с применением меченого активного ингредиента этот ингредиент не удалось выявить ни в сыворотке крови, ни в моче после использования сертаконазола в течение 13 дней в возрастающих дозах в виде 2% крема. С14 радиоактивный сертаконазол не определялся в плазме крови после нанесения его на кожу [2].

Сертаконазол – одно из самых безопасных из местных противогрибковых средств, его применение дает наимень-

ший процент развития побочных эффектов по сравнению с другими препаратами (рис. 2).

В отличие от других противогрибковых препаратов, сертаконазол эффективен в отношении бактерий и резистентных штаммов грибов.

Один вагинальный суппозиторий Залаина содержит 0,3 г сертаконазола нитрата. Вводится во влагалище вечером перед сном. Если клинические проявления ВВК не исчезают, препарат применяют повторно через 7 дней. Применение у беременных возможно по назначению врача в любом триместре беременности.

Лечение ВВК на фоне бактериального вагиноза или аэробного вагинита, при которых грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания, представляет собой непростую задачу для врачей акушеров-гинекологов, поскольку, с одной стороны, требует назначения противогрибковых препаратов, а с другой стороны – антибиотиков, что может само по себе усугубить течение кандидоза. Кроме того, для успешного лечения такого микст-заболевания необходимо восстанавливать собственную микрофлору влагалища, прежде всего лактобациллярную [1].

При подтверждении вышеуказанного диагноза целесообразной является элиминация грибковой инфекции: назначение антимикотического препарата нового поколения – сертаконазола в виде вагинального суппозитория на ночь однократно (при необходимости через 7 дней введение препарата можно повторить). С целью лечения бактериального вагиноза, направленного на элиминацию возбудителей и восстановление собственной микрофлоры влагалища, с 7-го дня лечения рекомендуется назначение

Таблица 1. Спектр действия различных противогрибковых препаратов [2]

Противогрибковые препараты	Возбудители				
	Дерматофиты	Дрожжевые грибы	Плесневые грибы	Бактерии	Резистентные грибы*
Полиены	–	++	++	–	?
Тиокарбаматы	++	–	–	–	?
5-фторцитозин	–	++	–	–	–
Имидазолы	+++	+++	±	±	–
Пиридоны	+++	+++	++	++	?
Аллиламины	+++	–	±	±	?
Сертаконазол	+++	+++	++	+++	+++
Морфолины	+++	+++	±	?	?

* грибы с перекрестной устойчивостью к имидазолам и 5-фторцитозину

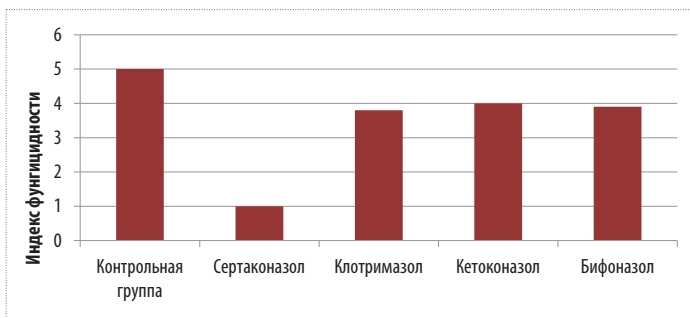


Рисунок 1. Индекс фунгицидности различных противогрибковых препаратов в отношении *Candida albicans* (концентрация 16 мкг/мл) [2]

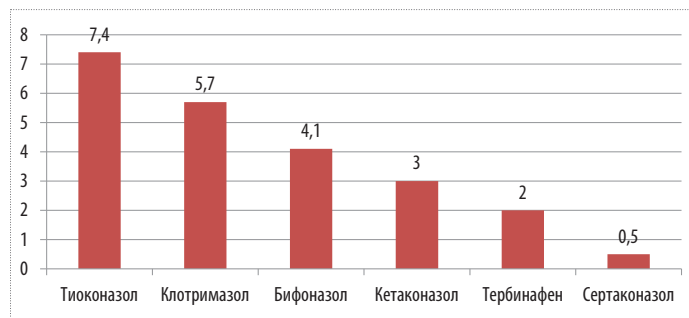


Рисунок 2. Развитие побочных эффектов при применении различных противогрибковых препаратов, % [2]

препаратов повидон-йода (например, Бетадина) по 1 свече на ночь интравагинально в течение 14 дней. Эффективность данной схемы неоднократно доказана международным и отечественным клиническим опытом [20].

В то же время лечение ВВК у ослабленных больных, проходящих неоднократные курсы антибиотикотерапии, остается довольно проблемным. Специфическим контингентом также являются пациентки с привычным невынашиванием беременности после циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Целью нашего исследования стало изучение эффективности лечения вагинального дисбиоза у женщин с привычным невынашиванием беременности, наступившей в циклах ВРТ, путем комбинированной местной терапии сертаконазолом и повидон-йодом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 240 пациенток репродуктивного возраста с привычным невынашиванием беременности после ВРТ (группа Н) и 30 условно здоровых фертильных женщин (группа К), которые находились под наблюдением в ООО «Медицинский центр репродуктивного здоровья “Гамета”» (г. Одесса) и/или университетской клинике ОНМедУ «Центр восстановительной и реконструктивной медицины». Обследованные женщины группы Н неоднократно получали антибактериальную терапию как при подготовке к проведению циклов ВРТ, так и после самопроизвольного прерывания беременности.

Определение состояния урогенитального микробиоценоза проводили методом комплексной количественной ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-

систем «Фемофлор-16» (Россия) и культурального метода.

Для лечения пациенток с вагинальным дисбиозом назначали интравагинально суппозитории Залаин (сертаконазол по 0,3 г) на ночь однократно, через 7 дней – суппозитории Бетадин (повидон-йод) на ночь 1 раз в сутки в течение 14 дней. После лечения проводили повторное исследование вагинальной микробиоты.

Полученные цифровые данные обрабатывали с использованием современных методов медицинской статистики с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин группы Н составлял 32,80 ± 0,31 лет. После проведения ВРТ прерывание беременности в первом триместре гестации было отмечено у 51,25% пациенток, во втором триместре – у 34,17%, в третьем – у 14,58%.

При анализе результатов методом ПЦР в вагинальной микробиоте пациенток группы Н были выявлены в диагностически значимых количествах как факультативные, так и облигатные анаэробы (табл. 2). Грибы рода *Candida spp.* были выявлены у 107 (44,58%) пациенток, в диагностически значимых количествах – у 95 (39,75%). Повышенная колонизация грибами рода *Candida spp.* наблюдалась в виде моноинфекции только у 7 (7,37%) из 95 женщин, в остальных 88 (92,63%) случаях она встречалась на фоне аэробного, анаэробного или аэробно-анаэробного дисбаланса.

Кроме жалоб на бесплодие и невынашивание беременности, обследованные пациентки отмечали избыточные выделения из половых путей в 12 (12,63%) и периодический зуд в 7 (10,77%) из 95 случаев. При исследовании в

Таблица 2. Спектр условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в микробиоте влагалища обследованных женщин, n (p, %)

Показатель	Наличие УПМ		Наличие УПМ в диагностически значимых количествах	
	Группа Н (n = 240)	Группа К (n = 30)	Группа Н (n = 240)	Группа К (n = 30)
<i>Enterobacterium spp.</i>	84 (35,15) [*]	4 (13,33)	35 (14,77) [*]	0 (0,00)
<i>Streptococcus spp.</i>	48 (20,00)	5 (16,67)	24 (10,21)	0 (0,00)
<i>Staphylococcus spp.</i>	69 (28,75) [*]	2 (6,67)	16 (6,93)	0 (0,00)
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	136 (56,67) [*]	4 (13,33)	98 (41,18) [*]	0 (0,00)
<i>Eubacterium spp.</i>	134 (55,83) [*]	5 (16,67)	91 (38,72) [*]	0 (0,00)
<i>Sneathia spp. / Leptotrihia spp. / Fusobacterium spp.</i>	55 (22,92)	3 (10,00)	24 (10,48)	0 (0,00)
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister</i>	101 (42,08)	9 (30,00)	51(21,89) [*]	0 (0,00)
<i>Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.</i>	92 (38,33) [*]	3 (10,00)	42 (18,92) [*]	0 (0,00)
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	86 (35,83) [*]	3 (10,00)	19 (8,05)	0 (0,00)
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	95 (39,58)	9 (30,00)	51 (22,08) [*]	0 (0,00)
<i>Atopobium vaginae</i>	89 (37,08) [*]	4 (13,33)	62 (26,61) [*]	0 (0,00)
<i>Mycoplasma hominis</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	77 (32,08) [*]	2 (6,67)	28 (11,81) [*]	0 (0,00)
<i>Candida spp.</i>	107 (44,58) [*]	6 (20,00)	95 (39,75) [*]	0 (0,00)

^{*} статистически значимая разница с показателем группы К, p < 0,05

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

зеркала тільки у 4 (4,21%) жінок були виявлені умеренні творожисті виділення на фоні незмінної слизистої.

При видовій ідентифікації дрожжеподібних грибів вагінального мікріоіому у більшості жінок з привичним невынашиванням вагітності реєструвалися *C. albicans* – в 72 (75,79%) випадків, у 12 (12,63%) пацієнток були виявлені *C. tropicalis*, у 6 (6,32%) – *C. glabrata*, у 3 (3,16%) – *C. parapsilosis*, у 2 (2,11%) – *C. krusei*.

Слід відзначити, що з 95 пацієнток раніше епізоди ВВК мали 87 (91,58%), в тому числі один епізод – 12 (12,63%) пацієнток, два – 31 (32,63%), три і більше – 44 (46,32%).

Культуральне і ПЦР-дослідження після закінчення лікування показало нормалізацію урогенітальної мікріоти і відсутність грибів роду *Candida* в діагностички значимих кількостях у всіх пролічених пацієнток.

Відзначалася висока комплаєнтність проведеної терапії. При застосуванні запропонованої схеми лікування на зуд і жіння після введення препаратів во влагалище жалувалася тільки одна пацієнтка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Долгошапко, О.Н.

Вагінальний кандидоз на фоні бактеріального вагіноза: актуальне рішення старої проблеми / О.Н. Долгошапко // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 3. – С. 20–21.

Dolgoshapko, O.N.

"Vaginal candidiasis against bacterial vaginosis: an actual solution to the old problem." *Women's health* 3 (2012): 20–1.

2. Залайн – монографія для спеціалістів.

[Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://medi.ru/info/1933>. – 39 с.

Zalain – monograph for specialists.

Electronic resource. Available from: [<https://medi.ru/info/1933>], last accessed Aug 08, 2017.

3. Мороз, А.Ф.

Гриби роду *Candida* (Методи виділення, ідентифікації на видовому рівні і визначення чутливості до противогрибкових препаратів): методичські рекомендації / Мороз А.Ф., Снегірєва А.Е. – М.: НИИ епідеміології і мікріології імені почесного академіка Ц.Ф. Гамалеї РАМН, 2009. – 56 с.

Moroz, A.F., Snegireva, A.E.

Fungi of the genus *Candida* (Methods of isolation, identification at a species level and determination of sensitivity to antifungal agents): methodical recommendations. Moscow. Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after the Honorable Academician Ts. F. Gamalei, Russian Academy of Medical Sciences (2009): 56 p.

4. Стречунський, Л.С.

Современная антимікробная химиотерапия: Руководство для врачей / Л.С. Стречунський, С.Н. Козлов. – М.: Медицинское інформаційне агентство, 2009. – 448 с.

Strachunsky, L.S., Kozlov, S.N.

Modern antimicrobial chemotherapy: A guide for doctors. Moscow. Medical News Agency (2009): 448 p.

5. Татарчук, Т.Ф.

Оптимізація лікування вагінального кандидозу як один з напрямків збереження репродуктивного здоров'я молоді / Татарчук Т.Ф., Калугіна Л.В., Захаренко Н.Ф. // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 10 (46). – С. 142–144.

Tatchuk, T.F., Kalugina, L.V., Zakharenko, N.F.

"Optimization of treatment of vaginal candidiasis as one of the areas of preservation of reproductive health of youth." *Woman's health* 10.46 (2009): 142–4.

6. Хамаганова, И.В.

Современные подходы к терапии вульвовагінального кандидоза / И.В. Хамаганова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 4 (12). – С. 60–64.

Khamaganova, I.V.

"Modern approaches to the therapy of vulvovaginal candidiasis." *Reproductive endocrinology* 4.12 (2013): 60–4.

7. Fidel, P.L. Jr, Cutright, J.L., Tait, L., Sobel, J.D.

"A murine model of *Candida glabrata* vaginitis." *J Infect Dis* 173.2 (1996): 425–31.

ВЫВОДЫ

Среди жінок з привичним невынашиванням вагітності після циклів ВРТ, неоднократно получавших антибактеріальную терапію при підготовці до вагітності і після її прерывания, в 39,75% випадків в вагінальній мікріоті виявляються гриби роду *Candida* в діагностички значимих кількостях. Среди них *C. albicans* реєструється в 75,79% випадків, а види *non-albicans* – в 24,21%. В 92,63% випадків гриби роду *Candida* в діагностички значимих кількостях зустрічаються на фоні аеробного, анаеробного або аеробно-анаеробного дисбаланса.

У 87,36% пацієнток з привичним невынашиванням вагітності в циклах ВРТ виявлення грибів роду *Candida* в діагностички значимих кількостях не супроводжується клінічними проявленнями ВВК, протекаючи по типу підвищеної колонізації цими дрожжами.

Сертаконазол в поєднанні з повідон-йодом являється високоєфективною схемою нормалізації вагінальної мікріоти у пацієнток з привичним невынашиванням вагітності після циклів ВРТ.

8. Barrenetxea, Z.G.

"Vulvovaginitis candidiásica." *Rev Iberoam Micol* 19 (2002): 22–4.

9. Carrillo-Muñoz, A.J., Tur-Tur, C., Giusiano, G., et al.

"Sertaconazole: an antifungal agent for the topical treatment of superficial candidiasis." *Expert Rev Anti Infect Ther* 11.4 (2013): 347–58.

10. Corrêa, P.R., David, P.R.S., Peres, N.P., et al.

"Caracterização fenotípica de leveduras isoladas da mucosa vaginal em mulheres adultas." *Rev Bras Ginecol Obstet* 31 (2009): 177–81.

11. Croxtall, J.D., Plosker, G.L.

"Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology." *Drugs* 69.3 (2009): 339–59.

12. Fornari, G., Vicente, V.A., Gomes, R.R., et al.

"Susceptibility and molecular characterization of *Candida* species from patients with vulvovaginitis." *Braz J Microbiol* 47.2 (2016): 373–80.

13. Galle, L.C., Gianinni, M.J.S.M.

"Prevalência e susceptibilidade de leveduras vaginais." *JBPML* 40 (2004): 229–36.

14. Gondo, D.C.A.F., Duarte, M.T.C., Silva, M.G., et al.

"Abnormal vaginal flora in low-risk pregnant women cared for by a public health service: prevalence and association with symptoms and findings from gynecological exams." *Rev Latino-Am Enfermagem* 18 (2010): 919–27.

15. Palacín, C., Tarragó, C., Ortiz, J.A.

"Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent." *Int J Gynaecol Obstet* 71 Suppl 1 (2000): S37–46.

16. Mahmoudi, R., Zafarghandi, S., Abbasabadi, B., et al.

"The epidemiology of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis in an Iranian patient population." *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 155 (2010): 199–203.

17. Workowski, K.A., Bolan, G.A.

"Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines." *Recommendations and Reports* 64.3 (2015): 1–137.

18. Sobel, J.D.

"Vulvovaginal candidiasis." *Lancet* 369 (2007): 1961–71. □



Жінки різні – жіночі проблеми схожі



Залаїн

сертаконазолу нітрат

- * **Висока фунгіцидна активність**
- * **Ефективний відносно *Candida alb.* та інших дріжджових грибів**
- * **1 овуля для лікування вагінального кандидозу¹**

Бетадин[®]

Повідон-йод

- * **Лікування гострих та хронічних вагінальних інфекцій, бактеріального вагінозу**
- * **Профілактика інфекцій при діагностичних процедурах та хірургічних втручаннях²**



ЗАЛАІН овулі. Р.П. №UA/1849/02/01. Умови відпуску: за рецептом.

Побічні реакції. Може з'явитися транзиторна місцева подразнююча реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції.

Виробник. Фармацевтичний завод ЕПС.

БЕТАДИН супозиторії. Р.П. №UA/6807/02/01. Умови відпуску: без рецепта.

Побічні реакції. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, включаючи свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк та інші.

При виникненні побічних реакцій слід припинити застосування препарату та звернутися до лікаря.

Виробник. Фармацевтичний завод ЕПС, Угорщина за ліцензією компанії МУНДІОАРМА А.Т., Швейцарія.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Залаїн.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Бетадин.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО ДИСБИОЗА, ВЫЗВАННОГО ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA*

Е.Н. Носенко, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ОНМедУ

Е.П. Головатюк, к. мед. н., ассистент кафедры реконструктивной и восстановительной медицины с курсом репродукции ОНМедУ, главврач медицинского центра репродуктивного здоровья «Гамета», г. Одесса

В статье приведены данные литературы, описывающие современные подходы к диагностике и лечению вагинального дисбиоза, вызванного грибами рода *Candida*, а также собственные данные авторов об эффективности лечения вагинального дисбиоза у женщин с привычным невынашиванием беременности, наступившей в циклах вспомогательных репродуктивных технологий, путем комбинированной местной терапии сертраконазолом и повидон-йодом.

Было обследовано 240 пациенток репродуктивного возраста с привычным невынашиванием беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и 30 условно здоровых фертильных женщин. Изучение состояния вагинальной микрофлоры проводили с использованием метода полимеразной цепной реакции и культурального исследования, осуществляя видовую идентификацию грибов рода *Candida*.

Установлено, что среди женщин с привычным невынашиванием беременности после циклов вспомогательных репродуктивных технологий, неоднократно получавших антибактериальную терапию при подготовке к беременности и после ее прерывания, в 39,75% случаев в вагинальной микрофлоре выявляются грибы рода *Candida* в диагностически значимых количествах. Среди них *C. albicans* регистрируется в 75,79% случаев, а виды *non-albicans* – в 24,21%. В 92,63% случаев грибы рода *Candida* в диагностически значимых количествах встречаются на фоне аэробного, анаэробного или аэробно-анаэробного дисбаланса. У 87,36% пациенток с привычным невынашиванием беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий выявление грибов рода *Candida* в диагностически значимых количествах не сопровождается клиническими проявлениями вульвовагинального кандидоза, протекая по типу бессимптомной повышенной колонизации этими дрожжами.

Для лечения пациенток назначали интравагинально суппозитории Залаин (сертраконазол по 0,3 г) на ночь однократно, через 7 дней – суппозитории Бетадин (повидон-йод) на ночь 1 раз в сутки в течение 14 дней. Культуральное и ПЦР-исследование после окончания лечения показало нормализацию урогенитальной микрофлоры и отсутствие грибов рода *Candida* в диагностически значимых количествах у всех пациенток.

Таким образом, сертраконазол в сочетании с повидон-йодом является высокоэффективной схемой нормализации вагинальной микрофлоры у пациенток с привычным невынашиванием беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, привычное невынашивание беременности, ВРТ, сертраконазол.

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ, СПРИЧИНЕНОГО ГРИБАМИ РОДУ *CANDIDA*

О.М. Носенко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 ОНМедУ

К.П. Головатюк, к. мед. н., ассистент кафедры реконструктивной та відновної медицини з курсом репродукції ОНМедУ, головлікар медичного центру репродуктивного здоров'я «Гамета», м. Одеса

У статті наведено дані літератури, які описують сучасні підходи до діагностики та лікування вагінального дисбіозу, викликаного грибами роду *Candida*, а також власні дані авторів щодо ефективності лікування вагінального дисбіозу в жінок зі звичним невиношуванням вагітності, що настала в циклах допоміжних репродуктивних технологій, шляхом комбінованої місцевої терапії сертраконазолом і повідон-йодом.

Було обстежено 240 пацієнток репродуктивного віку зі звичним невиношуванням вагітності в циклах допоміжних репродуктивних технологій та 30 умовно здорових фертильних жінок. Вивчення стану вагінальної мікробіоти проводили з використанням методу полімеразно-ланцюгової реакції і культурального дослідження, здійснюючи видову ідентифікацію грибів роду *Candida*.

Встановлено, що серед жінок зі звичним невиношуванням вагітності після циклів допоміжних репродуктивних технологій, які неодноразово одержували антибактеріальну терапію під час підготовки до вагітності та після її переривання, у 39,75% випадків у вагінальній мікробіоті виявляються гриби роду *Candida* в діагностично значущих кількостях. Серед них *C. albicans* реєструється в 75,79% випадків, а види *non-albicans* – у 24,21%. У 92,63% випадків гриби роду *Candida* в діагностично значущих кількостях зустрічаються на тлі аеробного, анаеробного або аеробно-анаеробного дисбалансу. У 87,36% пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності після циклів допоміжних репродуктивних технологій виявлення грибів роду *Candida* в діагностично значущих кількостях не супроводжується клінічними проявами вульвовагінального кандидозу, перебігаючи за типом бессимптомної підвищеної колонізації цими дріжджами.

Для лікування пацієнток призначали інтравагінально супозиторії Залаїн (сертраконазол по 0,3 г) на ніч одноразово, через 7 днів – супозиторії Бетадин (повідон-йод) на ніч 1 раз на добу протягом 14 днів. Культуральне і ПЛР-дослідження після закінчення лікування показало нормалізацію урогенітальної мікробіоти і відсутність грибів роду *Candida* в діагностично значущих кількостях у всіх пацієнток.

Таким чином, сертраконазол у поєднанні з повідон-йодом є високоефективною схемою нормалізації вагінальної мікробіоти в пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: вульвовагінальний кандидоз, звичне невиношування вагітності, ДРТ, сертраконазол.

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF VAGINAL DYSBIOSIS CAUSED BY MUSHROOMS OF THE GENUS *CANDIDA*

O.M. Nosenko, MD, professor at the Obstetrics and Gynecology Department № 1, Odesa National Medical University

K.P. Golovatyuk, PhD, assistant at the Department of Reconstructive and Regenerative Medicine with Reproduction Course, Odesa National Medical University, chief medical officer of Medical Center of Reproductive Health "Gameta", Odesa

The article presents literature data on modern approaches to diagnosis and treatment of vaginal dysbiosis caused by fungi of the genus *Candida* and personal data on the effectiveness of vaginal dysbiosis treatment in women with recurrent miscarriage occurring in ART cycles by combined local therapy with sertaconazole and povidone-iodine.

240 patients of reproductive age with habitual miscarriage of pregnancy after ART and 30 conditionally healthy fertile women were examined. The state of vaginal microbiota was studied using PCR and culture. It was carried out a species identification of the fungi of the genus *Candida* and their susceptibility to antimicrobials.

It has been established that among women with a recurrent miscarriage after cycles of ART that repeatedly receive antibacterial therapy in preparation in the ART cycles and after abortion, in the vaginal microbiota in 39.75% of cases *Candida* fungi are diagnosed in diagnostically significant quantities, including *C. albicans* registered in 75.79% of cases, and *non-albicans* – in 24.21%. Fungi of the genus *Candida* in diagnostically significant amounts in 92.63% of cases occurs against the background of aerobic, anaerobic or aerobic-anaerobic imbalance. In 87.36% of ART patients with recurrent miscarriage, the detection of fungi of the genus *Candida* in diagnostically significant amounts is not accompanied by clinical manifestations of the vaginal candidiasis, but proceeds according to the type of asymptomatic increased colonization by these yeasts.

For the treatment of patients prescribed vaginal suppositories Zalain (sertaconazole 0.3 g) per night once, after 7 days – suppositories Betadine (povidone-iodine) at night once a day for 14 days. The culture and PCR studies after the end of treatment showed normalization of the urogenital microbiota and the absence of fungi of the genus *Candida* in diagnostically significant amounts in all patients.

Thus, sertaconazole in combination with povidone iodine is a highly effective regimen of vaginal microbiota normalization in patients with ART with a recurrent miscarriage.

Keywords: candidiasis, habitual miscarriage, ART, sertaconazole.