

# ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВВК: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.8-62-69>



## Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев  
ORCID: 0000-0002-5498-4143

## Л.В. КАЛУГИНА

д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»  
ORCID: 0000-0003-2263-6627

### Контакты:

Татарчук Татьяна Феофановна  
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,  
отделение эндокринной гинекологии  
04050, Киев, П. Майбороды, 8  
тел.: +38 (044) 483 80 87;  
+38 (044) 272 10 72  
e-mail: [ipag.gyn@femina-health.org](mailto:ipag.gyn@femina-health.org)

## ВВЕДЕНИЕ

С наступлением времен, когда за желание отодвинуть деторождение на более поздний возраст женщина платит повышенной гинекологической заболеваемостью, проблема гиперпластических процессов женских половых органов, ассоциированных с хроническими воспалительными процессами гениталий, в частности кандидозом, встала особенно остро [2, 4, 8, 13, 21, 25].

Во многих странах мира отмечаются высокие темпы роста распространенности вагинальных инфекций, которые занимают ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. В последние годы увеличивается число больных вульвовагинальным кандидозом (ВВК) (до 30–45% в структуре инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта), который регистрируется не только как самостоятельное заболевание, но и как сопутствующее инфекциям, передаваемым половым путем [1, 7, 10, 24].

## АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безусловно, важную медико-социальную проблему представляет хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК), который встречается у 50% женщин детородного возраста, а частые (не менее 4 в течение года) обострения, от которых страдают до 8% женщин, значительно нарушают качество жизни пациенток. При этом у 20–50% женщин в составе нормальной микрофлоры влагалища определяются грибы рода *Candida* без проявления клинических симптомов [3, 5, 9]. В большинстве случаев вагинальный кандидоз является эндогенной инфекцией, последствием влагалищного кандидоносительства. Источником его могут быть *Candida spp.*, обитающие или временно обитавшие в кишечнике, полости рта, на коже или во внешней среде.

Для хронического РВВК, в отличие от острой формы заболевания, характерны меньшая распространенность поражения, менее выраженная отечность и гиперемия кожи и слизистой, менее обильные бели или их отсутствие. На коже и слизистых оболочках половых органов преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофических изменений. Фактором, провоцирующим возникновение обострений, является менструация (клинические проявления возникают за

несколько дней до менструации и немного стихают во время нее), поэтому проведение противорецидивных курсов терапии накануне менструации является наиболее обоснованным [1, 9].

Заболеваемость грибковыми инфекциями вне зависимости от локализации увеличивается одновременно со снижением иммунной защиты организма, как и при любой оппортунистической инфекции. Интересным фактом является то, что *Candida* поставлена в один ряд с супербактериями, обладающими множественной лекарственной устойчивостью согласно решению Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США [24]. Доказано, что полиморфно-ядерные нейтрофилы и макрофаги предотвращают инвазию одноклеточных грибов в подлежащие ткани, а следовательно, и развитие инвазивного микоза [3].

Причиной возникновения хронического РВВК считается нарушение местных иммунных механизмов влагалища. Как правило, имеет место сочетание нескольких факторов, приводящих к этим нарушениям. Нередко хроническая рецидивирующая форма возникает на фоне экстрагенитальных заболеваний (декомпенсированный сахарный диабет; высокий, плохо поддающийся лекарственному лечению уровень глюкозы в крови; ослабленная тяжелым заболеванием пациентка; иммуносупрессия), беременности, а также бывает вызвана другими видами *C. non-albicans* [8, 9].

Механизмы рецидивирования ВВК до настоящего момента широко обсуждаются. Большинство исследователей считает, что в основе частых рецидивов ВВК лежит недостаточность факторов локального иммунитета вагинального эпителия, обусловленная либо врожденными особенностями эпителиоцитов, либо адаптивной иммунной дисфункцией [1, 3]. Следовательно, развитие кандидоза на фоне первичных или вторичных иммунодефицитных состояний делает целесообразным использование средств, улучшающих иммунный статус, а также препаратов, нормализующих микробиоценоз кишечника и других биотопов организма пациента [9].

Учитывая важность проблемы для акушерско-гинекологического сообщества и множество исследований, посвященных данной

теме, мы считаем целесообразным представить мировые разработки, направленные на решение проблемы рецидивов ВВК.

Так, интересным направлением в лечении хронического ВВК и профилактике рецидива заболевания является разработка *Candida*-вакцины. Для воздействия на устойчивую грибковую флору рекомендована к применению вакцина, включающая антигенный материал различных видов грибов [18]. Однако данная вакцина включает антигенный материал ряда грибов без учета индивидуального спектра микроорганизмов конкретного пациента. Определенные успехи в лечении кандидоза связаны с разработкой вакцин на основе моноклональных антител [14]. Иммунизация рекомбинантным N-терминальным доменом белка Als1p (поверхностный протеин, обеспечивающий адгезию *Candida spp.*) стимулирует клеточный иммунитет [14]. Одним из вариантов иммунотерапии кандидоза является применение антиманнанового человеческого рекомбинантного иммуноглобулина G1 (M1g1). M1g1 выступает промотором фагоцитоза *Candida spp.* макрофагами и участвует в активации каскада комплемента по классическому пути. В опсонизации *Candida spp.* высокоэффективны моноклональные антитела C7 [20]. Разработаны scFvH6 – одноцепочные антитела, которые, имитируя действие токсина *Pichia anomala*, способны уничтожить многие микроорганизмы, в т. ч. *Candida spp.* [1]. Однако доказано, что некоторые антикандидозные антитела могут блокировать иммунный потенциал защитной сыворотки, например, анти-GG (антитела к  $\beta$ -1,3 и  $\beta$ -1,6 глюкана). Это объясняет тот факт, что лица с повышенными титрами антикандидозных антител, тем не менее, остаются подверженными развитию кандидоза [23]. Описана оральная вакцина с использованием бластопопов *Candida* и назальная вакцина на основе марганцевой супероксиддисмутазы, SAP2 и холерного токсина [41] с некоторыми положительными сдвигами в иммунологических показателях. В случаях, когда невозможно применение аттенуированной микробной вакцины, могут быть использованы дендритные клетки с грибковой РНК, которые индуцируют Th1-зависимый ответ, повышая продукцию интерферона  $\gamma$  и ИЛ-12 [11]. Хотя эффект от применения таких препаратов строго специфичен, в данном случае не учитывается весь микробиологический пейзаж, и при производстве данных препаратов задействованы технически сложные молекулярные методики.

В случаях, когда имеет место нарушение симбиотных отношений флоры в сторону роста патогенных микроорганизмов и повышения агрессивных свойств нормальных оппортунистов, включая *Candida spp.*, представляется более доступным и простым методом аутовакциноотерапии.

Аутовакцины готовятся из аутологичной флоры и используются преимущественно для лечения хронических воспалительных заболеваний, связанных с нарушением иммунного ответа и вызванных возбудителями, резистентными к стандартной терапии.

Иммунотерапия, направленная на усиление неспецифической резистентности, признается важным стратегическим направлением и в борьбе с *Candida spp.* [3]. Наряду с

клиническим улучшением при аутовакциноотерапии отмечается рост ряда показателей неспецифического иммунитета (комплемента, фагоцитоз, цитохимическая активность клеток и др.) [1]. Также отмечена модуляция синтеза трех активных иммунорегуляторных цитокинов: интерферона  $\gamma$ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и интерлейкина-1 $\beta$  [1]. Однако хотя иммуномодулирующее действие компонентов мембраны или фрагментов клеточной стенки признается исследователями, истинные механизмы действия аутовакцины до сих пор не ясны, что открывает широкие возможности для научного поиска.

Большинство исследователей считает, что ситуация в мире в отношении частоты встречаемости ВВК не контролируется из-за высокого процента самолечения пациентов [1, 7, 10, 24]. С этим фактом, по-видимому, связана и чрезвычайная распространенность устойчивости микотической инфекции к лекарственным средствам.

Неспособность антимикотика эффективно останавливать рост определенного штамма гриба называют устойчивостью к противогрибковому препарату. Показателем устойчивости является повышенная минимальная подавляющая концентрация (МПК) для данного штамма. Различают исходную устойчивость, существующую с начала воздействия препарата, и приобретенную, развившуюся во время лечения. Исходная микробная устойчивость либо является видовой характеристикой, либо встречается у части штаммов вида, остальные штаммы которого чувствительны к препарату. Существует мнение, что возобновление рецидивов ВВК связано с формированием резистентности *Candida albicans* к некоторым азоловым препаратам, в частности флуконазолу, а также с селекцией резистентных к нему штаммов *C. non-albicans*, таких как *Candida krusei* и *Candida glabrata* [10, 15]. Наиболее частые причины исходной устойчивости – это отсутствие взаимодействия препарата с мишенью и выживание гриба под действием препарата.

Еще одной проблемой является перекрестная резистентность, которая может развиваться сразу к нескольким противогрибковым соединениям. Например, выделены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к миконазолу, клотримазолу, тиоконазолу и флуконазолу, штаммы с перекрестной резистентностью к миконазолу, флуконазолу, итраконазолу и кетоконазолу, а также к равуконазолу и флуконазолу [16, 22].

Нарушения доставки и выведения препарата из клетки являются еще одной причиной формирования устойчивости к антимикотикам. Допускается как улучшение притока препарата за счет повышения проницаемости мембраны, так и ухудшение за счет снижения ее текучести.

Современные исследования доказывают корреляцию повышенной экспрессии разных генов, кодирующих молекулы белков-переносчиков, с развитием устойчивости к противогрибковым препаратам. Так, по данным литературы, устойчивость *Candida spp.* к некоторым азоловым препаратам достигает 10% [16], что связывают с точковыми мутациями V4371 и N440K в гене ERG11 [23].

## ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Проведенные исследования показали, что активность переносчиков коррелирует с перекрестной устойчивостью к разным азолам, а также аллиламинам и морфолинам. Было введено новое понятие – «релевантный риск резистентности», согласно которому релевантный риск резистентных к клотримазолу *Candida* к флуконазолу составляет 8,9, к итраконазолу – 10 ( $p < 0,001$ ). Одним из механизмов устойчивости является изменение мишени – ферментов биосинтетической цепи эргостерина. Мутации генов, кодирующих ферменты-мишени, могут обуславливать исчезновение этих ферментов и их функций. Изучены мутации, приводящие к смене конформации ланостерин-деметилазы – фермента-мишени для азольных препаратов. Они приводят к смене конформации активного центра ферментов-мишеней, препятствуют их распознаванию и связи с противогрибковыми препаратами, и тем самым ведут к формированию устойчивости [10].

Таким образом, выделяют следующие основные механизмы развития противогрибковой резистентности: мутировавшие грибковые клетки вырабатывают ферменты, которые блокируют транспортные системы, доставляющие лекарство в клетку; появляются грибковые клетки с большим количеством насосов (помп), которые «выбрасывают» лекарство из клетки; мутировавшие штаммы с большей скоростью производят субстрат, на который действует антимикотик (например, удвоение гена, ответственного за синтез сквален-эпоксидазы, приводит к резистентности к тербинафину); меняется структура целевого фермента, на который действует антимикотик, вследствие чего он не соединяется с лекарством (резистентность к *Candida krusei*); грибковые клетки получают (или вырабатывают) альтернативный ферментный путь, компенсирующий функцию утраченного фермента. В исследованиях *in vitro* было показано, что существует синергизм между некоторыми антимикотическими препаратами, позволяющий преодолеть проблему перекрестной резистентности [13].

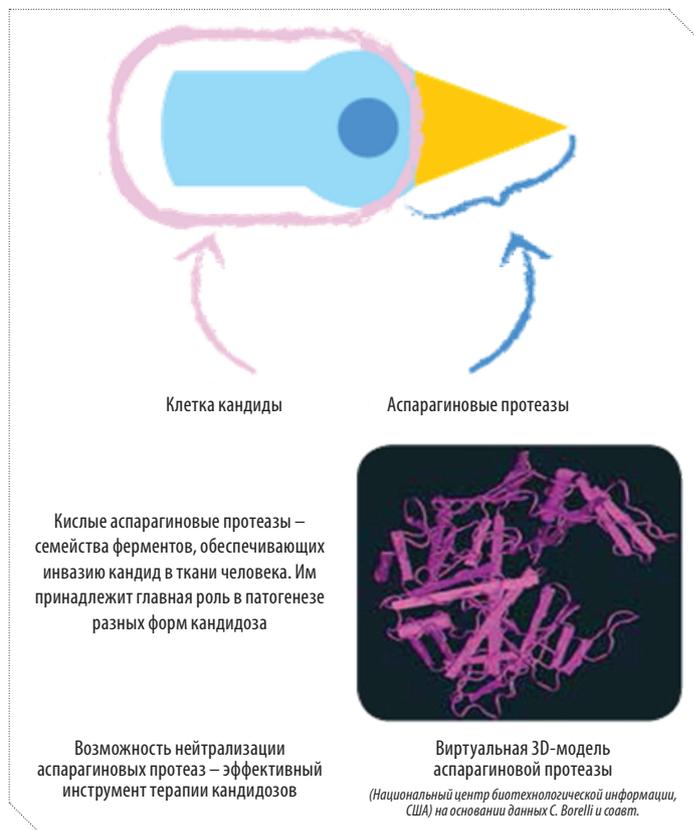
Таким образом, вышеупомянутые новейшие изыскания, безусловно, могут стать основой для дальнейших практических наработок в лечении РВБК, для чего необходимо проведение многоцентровых клинических исследований, в то время как реалии сегодняшнего дня требуют от врача-клинициста применения схем лечения с доказанной эффективностью.

Следует отметить, что невзирая на достаточное количество публикаций, посвященных терапии РВБК, наиболее широко в его лечении применяются производные имидазола [7, 19]. В то же время разработка схемы противорецидивного лечения продолжает сохранять актуальность, переместившись в область поиска наиболее оптимальных дозировок и коротких схем, что повышает приверженность пациенток назначаемой терапии.

На сегодняшний день поиск схем противорецидивной терапии ВБК проводился преимущественно в аспекте применения пероральных антимикотиков. Однако учитывая их потенциальную токсичность и ту медикаментозную нагрузку, которую несут пациентки групп риска (сахарный диабет, гипотиреоз, иммуносупрессивные состояния, применение

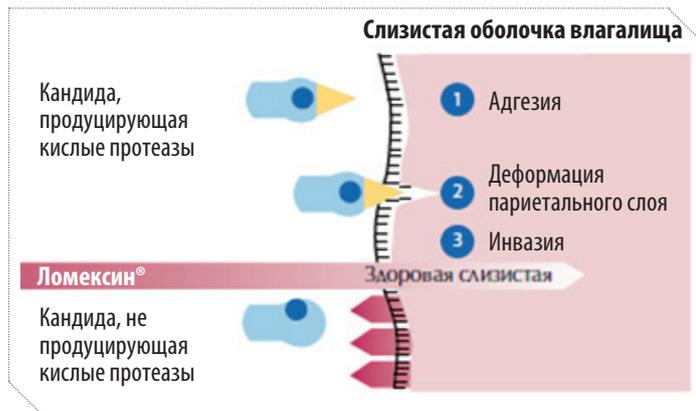
цитостатиков, лучевая терапия), на наш взгляд, наиболее целесообразно использовать именно препараты местного действия.

В этой связи интересным с точки зрения комплаентности и эффективности производным имидазола для местного применения с расширенным спектром действия является фентиконозол. В качестве средства, относящегося к группе имидазолов и содержащего в своем составе активное вещество – фентиконозола нитрат, препарат Ломексин® (разработанный и произведенный компанией «Рекордати групп», Милан, Италия) не только ингибирует биосинтез эргостерола клеточной мембраны гриба, вызывая некроз и гибель его клеток (классовый эффект азолов), но и угнетает продукцию кислых аспарагиновых протеаз – факторов вирулентности *Candida*, способствующих пенетрации и инвазии грибковой клетки в эпителиальный слой (механизм действия, характерный только для фентиконозола, и являющийся эффективным инструментом терапии кандидозов) (рис. 1, 2). Препарат оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие на дерматофиты (влияя на большинство грибковых инфекций – *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Pityrosporum orbicularis* и *Pityrosporum. ovalis*), патогенные дрожжевые грибы рода *Candida*, а также бактерицидное действие в отношении грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*) и *Trichomonas vaginalis*.



**Рисунок 1. Аспарагиновые протеазы – факторы вирулентности *Candida***

На данный момент на украинском рынке препарат Ломексин® доступен в виде мягких вагинальных капсул (по 200, 600 и 1000 мг фентиконозола нитрата), а также в виде 2% крема. Вагинальные капсулы для лечения ВБК назначают 1 раз в сутки на ночь: 200 мг – в течение 3–6 дней,



**Рисунок 2.** Двойной механизм действия препарата Ломексин®

600 мг и 1000 мг – 1–2-кратно на 1-й и 4-й день лечения. Предлагаемые схемы являются наиболее комплаентными для лечения как острых, так и хронических форм ВВК еще и благодаря небольшому размеру капсул, которые не раздражают слизистую оболочку и не вызывают дискомфорт при введении, не плавятся в руках, не нуждаются в смачивании перед введением.

Фентиконазол первоначально был хорошо изучен на доклиническом этапе *in vitro* и показал отсутствие токсичности в исследованиях на животных (крысах), а также прошел все необходимые стадии клинических исследований [5, 12, 15, 17]. Изученные нами ранее более низкие дозы препарата (200 мг) позволили оценить уровень его эффективности как высокий, что совпало с результатами других исследователей [7, 8].

Таким образом, анализ множества предложенных ранее схем противорецидивного лечения позволил выбрать оптимальную по дозировке и длительности схему терапии фентиконазолом пациенток с хроническим ВВК и провести исследование ее эффективности.

**Цель** исследования – оптимизация схемы противорецидивной терапии хронического РВВК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 60 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, находящихся на амбулаторном наблюдении в отделении эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Методом рандомизации (каждая вторая) участницы исследования были разделены на 2 равные группы по 30 женщин, длительность наблюдения составила 5 менструальных циклов. Пациенткам основной и группы сравнения назначалась базовая схема лечения: Ломексин® капсулы в дозе 1000 мг на 1-е и 4-е сутки на ночь интравагинально, при этом половому партнеру на 6-дневный период рекомендовался крем с фентиконазолом. В ходе дальнейшего наблюдения женщины основной группы получали Ломексин® 600 мг однократно накануне менструации в течение 3-х циклов подряд. Женщинам группы сравнения противорецидивный курс не назначался. Оценка симптомов рецидива ВВК проводилась по окончании менструальных выделений 5-го месяца наблюдения в обеих группах.

Диагноз базировался на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаках, результатах лабораторного обследования (микроскопия и культуральный метод), проводимого до лечения, на 5-й день и через 3 месяца после окончания основного курса терапии. Средняя длительность заболевания у обследованных больных составила  $2,7 \pm 0,38$  года. Большинство (55,0%) пациенток отмечали умеренный зуд и дискомфортные ощущения в области половых органов, а также усиление зуда во время сна, после водных процедур и полового акта. Кроме того, у 81,66% женщин основным симптомом были умеренные выделения из половых путей творожистого характера. При объективном осмотре обращала на себя внимание слабая гиперемия и инфильтрация слизистых оболочек, скудные беловатые пленки в виде вкраплений и островков, сухость слизистой малых и больших половых губ, при этом их слизистые оболочки выглядели атрофичными.

Критерии включения в исследование:

- наличие подтвержденного диагноза хронического ВВК по данным клинико-лабораторных исследований (более  $10^3$  КОЕ/мл дрожжеподобных грибов во влагалищных выделениях) у пациенток, подтвердивших готовность соблюдать предписания врача и давших добровольное письменное согласие на участие;
- применение пациентками адекватного метода контрацепции.

Критериями исключения являлись:

- острые или хронические (в стадии обострения) заболевания органов малого таза, в том числе гонорея, трихомоноз, хламидиоз;
- аномальные маточные кровотечения;
- наличие у пациентки психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии;
- беременность и лактация;
- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- указание в анамнезе на лекарственную зависимость или постоянное употребление алкоголя;
- наличие симптомов ВВК на 5-й день наблюдения, подтвержденных лабораторно.

Женщины, включенные в исследование, получили комплексные рекомендации по изменению рациона питания (ограничение пищи, богатой углеводами и жирами), использованию гигиенических прокладок соответствующего качества и средств для интимной гигиены с нейтральным pH, а также нормализации кишечной микрофлоры.

Критерии оценки клинической и микробиологической эффективности:

1. Полное клиническое выздоровление и микологическая санация: отсутствие субъективных клинических симптомов и воспалительных изменений слизистой влагалища, отрицательный результат микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого после завершения курса лечения.

2. Улучшение: значительное уменьшение субъективных и/или объективных клинических симптомов.

## ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

3. Рецидив: повторное появление субъективных и/или объективных симптомов ВВК и положительный результат микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica for Windows версии 13.0 (StatSoft Inc, США). Для статистической обработки установления разницы между процентным отражением частоты определенного признака среди двух статистических выборок использовали специальный статистический метод – критерий Фишера. При  $p < 0,05$  различия между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наш опыт местной терапии хронического ВВК (1000 мг фентиконазола на 1-е и 4-е сутки) показал как высокую эффективность препарата для местного использования (табл. 1, 2), так и комплаентность данной схемы. Обращает на себя внимание изменение субъективного состояния пациенток сразу после лечения. Зуд и жжение в области половых органов средней степени выраженности беспокоили большинство (55,0%) обследованных пациенток до лечения. На 5-е сутки, по окончании базовой терапии, зуд перестал беспокоить 95,0% ( $p < 0,001$ ) женщин. Творожистые выделения, количество которых зависело от степени распространенности процесса, до лечения отмечали все пациентки, после терапии они беспокоили 3 (5,0%) обследованных, и поскольку результаты микробиологического исследования подтвердили наличие элементов грибов (дрожжевые клетки, псевдомонелии), эти женщины были исключены из дальнейшего исследования.

Дальнейшее обследование группы сравнения показало, что по окончании периода наблюдения (5-й менструальный цикл) патологические симптомы в виде зуда, жжения

и творожистых выделений возобновились у 8 (28,57%) обследованных, которые расценили свои жалобы и объем влагалищных выделений как рецидив ВВК.

Проведение противорецидивной терапии капсулами Ломексин® 600 мг однократно в течение 3-х циклов позволило снизить количество повторения эпизодов ВВК до 2 (6,9%) клинически выраженных случаев (творожистые выделения), при этом симптоматика носила легкий характер.

Оценка микробиологического и культурального исследования видовой специфичности различных штаммов грибов рода *Candida* у обследованных женщин до назначения базового лечения показала преимущественное наличие *Candida albicans* – у 44 (73,33%) пациенток, а также *C. krusei* – в 11 (15,01%) случаев и *C. glabrata* – в 7 (11,66%). По окончании периода наблюдения рост грибов в питательных средах отмечался в 8 (28,57%) случаях в группе сравнения и в равных долях был связан с *C. albicans* и *C. glabrata*, в то время как в 2 случаях в основной группе женщин была выявлена *C. krusei*, что было расценено нами как формирование резистентности к назначенному препарату.

Следует отметить достаточно хорошую переносимость исследуемого препарата: так, незначительное жжение после введения капсул фентиконазола отметили всего 5 (8,33%) пациенток, что не требовало отмены препарата. Аллергические реакции и побочные эффекты в ходе терапии отмечены не были.

Оценка клинической и микробиологической эффективности согласно выбранным критериям представлена на рисунках 3 и 4. Следует отметить, что рецидив ВВК с повторным появлением субъективных и/или объективных симптомов и положительным результатом микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого подтвержден у 2 (6,9%) женщин основной группы и 8 (28,57%) группы сравнения.

Таблица 1. Оценка субъективных жалоб у исследуемых женщин основной группы до и после лечения, абс. ч. (%)

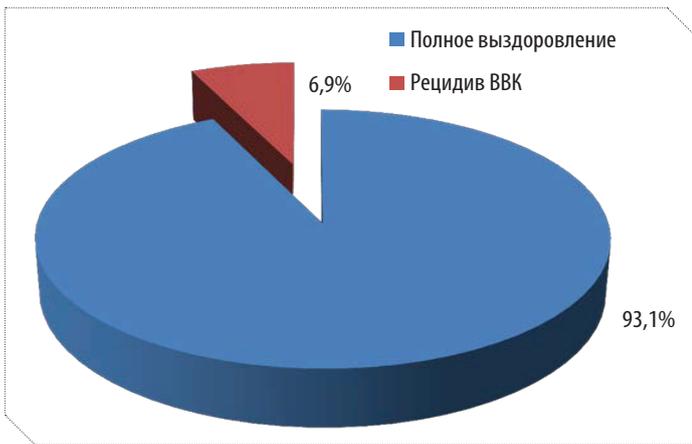
Клинические проявления	Выраженность симптомов до лечения (n = 30)				Выраженность симптомов сразу после лечения (5 день наблюдения) (n = 30)				Выраженность симптомов после 3 курсов противорецидивной терапии (n = 29)			
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Отсутствие симптома	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Отсутствие симптома	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Отсутствие симптома
Зуд половых органов	11 (36,66)	14 (46,67)	2 (6,67)	3 (10)	2 (6,66)*	–	–	28 (93,24)	1 (3,45)	–	–	28 (96,55)*
Жжение	13 (43,33)	14 (46,67)	1 (3,33)	2 (6,67)	1 (3,33)*	–	–	29 (96,67)	1 (3,45)	–	–	28 (96,55)*
Гиперемия слизистой	20 (66,66)	8 (26,67)	2 (6,67)	–	1 (3,33)*	–	–	29 (96,67)	1 (3,45)	–	–	28 (96,55)*
Отек слизистой влагалища	25 (83,33)	5 (16,67)	–	–	1 (3,33)*	–	–	29 (96,67)	–	–	–	9 (100,0)
Выделения творожистые	3 (10)	24 (80)	3 (10)	–	1 (3,33)*	–	–	29 (96,67)	2 (6,9)*	–	–	27 (93,1)

\* разница достоверна относительно показателя до лечения,  $p < 0,001$

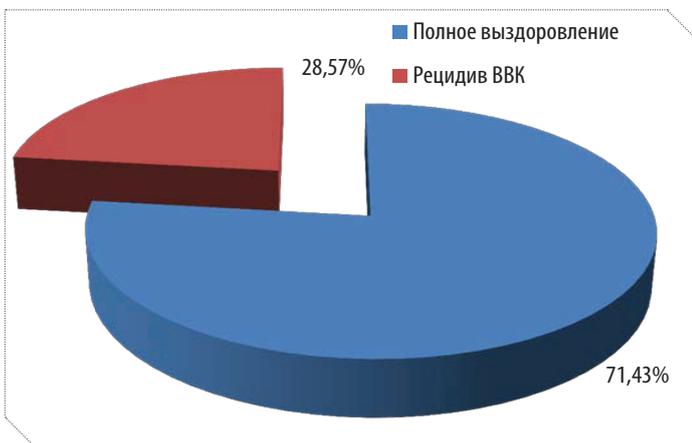
Таблица 2. Оценка субъективных жалоб у исследуемых женщин группы сравнения до и после лечения, абс. ч. (%)

Клинические проявления	Выраженность симптомов до лечения (n = 30)				Выраженность симптомов сразу после лечения (5 день наблюдения) (n = 30)				Выраженность симптомов через три месяца наблюдения (n = 28)			
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Отсутствие симптома	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Отсутствие симптома	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Отсутствие симптома
Зуд половых органов	8 (26,67)	19 (63,33)	2 (6,67)	1 (3,33)	1 (3,33)	–	–	29 (96,67)	5 (17,86)	2 (7,14)	–	21 (75,0)*
Жжение	16 (53,33)	9 (30,0)	2 (6,67)	3 (10)	3 (10,0)*	1 (3,33)*	–	26 (86,58)	4 (14,29)	3 (10,71)	–	21 (75,0)*
Гиперемия слизистой	22 (73,34)	7 (23,33)	1 (3,33)	–	2 (6,66)*	–	–	28 (93,24)	5 (17,86)	3 (10,71)	–	20 (71,43)*
Отек слизистой влагалища	20 (66,67)	7 (23,33)	–	3 (10)	1 (3,33)*	–	–	29 (96,67)	2 (7,14)	2 (7,14)	–	24 (83,72)*
Выделения творожистые	4 (13,33)	25 (83,34)	1 (3,33)	–	2 (6,66)*	–	–	28 (93,24)	6 (21,43)	2 (7,14)	–	20 (71,43)*

\* разница достоверна относительно показателя до лечения,  $p < 0,001$



**Рисунок 3.** Объективная оценка эффективности схемы противорецидивного лечения хронического ВВК препаратом Ломексин®



**Рисунок 4.** Объективная оценка состояния пациенток группы сравнения по окончании наблюдения

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать короткую схему местной терапии фентиконазолом для лечения хронического ВВК, а разработанная схема противорецидивного лечения показала еще более высокую эффективность.

### Выводы

1. Успех противорецидивной терапии хронического ВВК зависит от грамотного консультирования пациенток, тщательного выполнения ими рекомендаций по соблюдению правил интимной гигиены, диетических ограничений и нормализации состояния желудочно-кишечного тракта.

2. Наш опыт свидетельствует о высоком (95,0%) терапевтическом эффекте препарата Ломексин® в местной терапии хронического ВВК при двукратной схеме приема 1000 мг препарата.

3. Схема терапии препаратом Ломексин® «основной курс + противорецидивный в течение 3-х последующих менструальных циклов» зарекомендовала себя как высокоэффективная в лечении рецидивирующих ВВК. Предложенная нами схема противорецидивной терапии дает возможность значительно снизить частоту повторного эпизода заболевания, что свидетельствует о ее более вы-

# ЛОМЕКСИН®

Оригинальный фентиконазол

Эффективное лечение вагинального кандидозу



Інформація про лікарські засоби для професіоналів сфери охорони здоров'я. Ломексин®, капсули вагінальні м'які по 200 мг. Р.п. в Україні UA/6094/01/02 до 12.10.2017. Ломексин®, капсули вагінальні м'які по 600 мг. Р.п. в Україні UA/6094/01/01 до 12.10.2017. Ломексин®, капсули вагінальні м'які по 1000 мг. Р.п. в Україні UA/6094/01/03 до 12.10.2017. Ломексин®, крем 2%. Р.п. в Україні UA/6094/02/01 до 13.09.2017. Ломексин®, крем вагінальний 2% Р.п. в Україні UA/6094/03/01 до 13.09.2017. **Характеристика та лікувальні властивості.** Ломексин® – протигрибковий засіб широкого спектра дії. Капсули вагінальні м'які по 200 мг, 600 мг та 1000 мг, а також крем вагінальний застосовуються для лікування генітального кандидозу (молочниці); вульвовагінітів, кольпітів, змішаних інфекцій слизових оболонок статевих органів *Trichomonas vaginalis*, та змішаних інфекцій (*Trichomonas* + *Candida*). Крем застосовується для лікування грибової, бактеріальної і змішаної інфекції шкіри різної локації. Препарати виявляють високу фунгіцидичну та фунгіцидну активність відносно дерматофітів (усі види *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), *Candida albicans*, *Pityrosporum* та інших грибових інфекцій шкірних покривів та слизових оболонок. Препарати чинять антибактеріальну дію відносно грампозитивних мікроорганізмів та виявляють активність відносно *Trichomonas vaginalis*. **Можлива побічна дія:** тимчасові реакції почервоніння або відчуття печіння та ін. Категорія відпуску лікарських засобів. За рецептом. **Власник рестраційного посвідчення:** Рекордаті Аіпед Лтд, Ірландія. **Виробник (капсули вагінальні):** Катаалент Італі С.п.А., Італія. **Виробник (крем та крем вагінальний):** Рекордаті Індустрія Кіміка е Фармасевітика С.п.А., Італія. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкціями для медичного застосування препаратів. НЕ ДЛЯ ПРОДАЖУ. Затверджено до друку: лютий 2017 р.

## ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

соком (93,1%) ефекте в сравненні з групою спостереження (71,43%;  $p = 0,037$ ).

4. Підтверджуються ефективність короткої схеми лікування фентиконазолом в поєднанні з хорошою переносимістю і комплаєнтністю, особливо важливою для

місцевої терапії хронічного ВВК при виборі препарату для лікування пацієнток з екстрагенітальною патологією, особливо при необхідності мінімізації або виключення печеночної конверсії препарату (протипоказання до проведення системної терапії).

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волосач, О.В.

Лечение кандидоза: возможности и перспективы (обзор литературы) / О.В. Волосач // Журнал Гродненского государственного университета. – 2014. – №2. – С. 19–23.

Volosach, O.V.

“Treatment of candidiasis: Opportunities and Prospects (The literature review).” Journal of Grodno State University 2 (2014): 19–23.

2. Запорожан, В.Н.

Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №1 (3). – С. 5–12.

Zaporozhan, V.N., Tatarchuk, T.F., Dubinina, V.G., Kosei, N.V.

“Current diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes.” Reproductive Endocrinology 1.3 (2012): 5–12.

3. Инфекции в акушерстве и гинекологии /

Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ. – 2007. – С. 177–189.

Infections in obstetrics and gynecology /

Ed. by O.V. Makarov, V.A. Aleshkin, T.N. Savchenko. Moscow. MEDpress-inform (2007): 177–189.

4. Калугина, Л.В.

Полипы эндометрия. Нужна ли противорецидивная терапия /

Л.В. Калугина, Т.Ф. Татарчук // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №1. – С. 69–75.

Kalugina, L.V., Tatarchuk, T.F.

“Endometrial Polyps. Is the preventive treatment needed.” Reproductive Endocrinology 1 (2013): 69–75.

5. Сенчук, А.А.

Нові можливості у лікуванні вегетуючих форм дріжджів CANDIDA у хворих зі змішаним вульвовагінітом / А.А. Сенчук, І.О. Доскоц, Д.А. Мартинова // Здоров'я жінки. – 2012. – №8 (74). – С.1–4.

Senchuk, A.A., Doskoch, I.O., Martynova, D.A.

“New opportunities in the treatment of vegetative forms of yeast CANDIDA in patients with mixed vulvovaginitis.” Women's Health 8.74 (2012): 1–4.

6. Соловьева, А.В.

Вульвовагинальный кандидоз: как избежать рецидивов / А.В. Соловьева, Н.Д. Плаксина, Г.А. Сильвестрова // Жіночий лікар. – 2014. – №2 (52). – С. 49–55.

Soloviova, A.V., Plaksina, N.D., Silvestrova, G.A.

“Vulvovaginal candidiasis: how to avoid relapses.” Women's doctor 2.52 (2014): 49–55.

7. Радзинский, В.Е.

Рандомизированное многоцентровое исследование эффективности применения 600 и 1200 мг препарата Ломексин в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста / В.Е. Радзинский, Н.В. Артымук, И.В. Берлев и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2.

Radzinskyi, V.E., Artyuk, N.V., Berlev, I.V., et al.

“A randomized multicenter study of the efficacy of 600 mg and 1200 Lomeksin drug in the treatment of vulvovaginal candidiasis in women of childbearing age.” Obstetrics and Gynecology 2 (2013).

8. Татарчук, Т.Ф.

Хронический вульвовагинальный кандидоз: новый взгляд на старую проблему / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина, И.М. Шакало // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – №2 (22). – С. 69–75.

Tatarchuk, T.F., Kalugina, L.V., Shackalo, I.M.

“Chronic vulvovaginal candidiasis: a new look at an old problem.” Reproductive Endocrinology 2.22 (2015): 69–75.

9. Татарчук, Т.Ф.

Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №1.

Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V.

“Modern principles of treatment of pelvic inflammatory diseases.” Reproductive Endocrinology 1 (2013).

10. Хамаганова, И.В.

Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза / И.В. Хамаганова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №4. – С. 60–64.

Khamaganova, I.V.

“Current approaches to the treatment of vulvovaginal candidiasis.” Reproductive Endocrinology 4 (2013): 60–64.

11. Bacci, A.

“Dendritic cells pulsed with fungal RNA induce protective immunity to Candida albicans in hematopoietic transplantation.” J Immunol 168.6 (2002): 2904–13.

12. Fernandez-Alba, J., Valle-Gay, A., Dibildox, M., et al.; The Fentimex Mexican Study Group.

“Fenticonazole nitrate for treatment of vulvovaginitis: efficacy, safety, and tolerability of 1-gram ovules, administered as ultra-short 2-day regimen.” J Chemother 16 (2004): 179–86.

13. Hauptmann, S., Kohler, G.

“Etiology, Pathogenesis, and Malignant Potential of Uterine Leiomyoma – A Review.” Curr Obstet Gynecol Rep 3 (2014): 186–90.

14. Ibrahim, A.S., et al.

“Vaccination with recombinant N-terminal domain of Als1p improves survival during murine disseminated candidiasis by enhancing cell-mediated not humoral immunity.” Infect Immunol 73.2 (2005): 999–1005.

15. Kovachev, S., Nacheva, A., Vacheva-Dobrevska, R., Vasilev, N.

“Combined single-day treatment in acute vulvovaginal candidosis.” Akush Ginekol (Sofia) 48.6 (2009): 18–23.

16. Marchaim, D., Lemanek, L.; Bheemreddy, S., et al.

“Fluconazole-Resistant Candida albicans Vulvovaginitis.” Obstet Gynecol 120.6 (2012): 1407–14.

17. Muoz Reyes, J.R., Villanueva Reynoso, C., Ramos, C.J., et al.

“Efficacy and tolerance of 200 mg fenticonazole versus 400 mg of miconazole in the intravaginal treatment of mycotic vulvovaginitis.” Ginecol Obstet Mex 70 (2002): 59–65.

18. Bostwick, E.F.

Pharmaceutical composition comprising Cryptosporidium parvum oocysts antigen and whole cell Candida species antigen: Patent US 5858378, A 61 K 39/39, A 61 K 39/002 1.12.1999. Galagen, Inc. Arden Hills. № 08/643032; 02.05.1996; 12.01.1999.

19. Peters, B.M., Yano, J., Noverr, M.C., Fidel, P.L. Jr.

“Candida Vaginitis: When Opportunism Knocks, the Host Responds.” PLoS Pathog 10.4 (2014): e1003965. DOI:10.1371/journal.ppat.1003965

20. Sevilla, M.J., et al.

“A fungicidal monoclonal antibody protects against murine invasive candidiasis.” Infect Immunol 74.5 (2006): 3042–5.

21. Tatarchuk, T.F., Herman, D.G.

“Endometrial polyps and micropolyps. Microbial landscape of the uterine cavity and its role in their formation.” Reproductive Endocrinology 6.32 (2016): 14–21.

22. Gandhi, T.N., Patel, M.G., Jain, M.R.

“Prospective study of vaginal discharge and prevalence of vulvovaginal candidiasis in a tertiary care hospital.” IUCRR 7.1 (2015): 34–38.

23. Wang, Y.B., et al.

“Analysis of ERG 11 gene mutation in Candida albicans.” Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 25.11 (2005): 1390–3.

24. Zarnowski, R., Westler, W.M., Lacmbouh, G.A., et al.

“Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia.” MBio 4.5 (2014): e01333–14.

25. Ziegler, D., Borghese, B.

“Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. Review Article.” The Lancet 376.9742 (2010): 730–8. □

**ПРОТИРЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧЕСЬКОГО ВВК: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, зам. директора по науковій роботі, зав. відділенням ендокринної гінекології ГУ «ІПАГ НАМН України»

**Л.В. Калугіна**, д. мед. н., ведучий науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ГУ «ІПАГ НАМН України»

Хронічний рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз (ВВК) зустрічається у 50% жінок детородного віку, при цьому у 20–50% жінок в складі нормальної мікрофлори вагінали визначаються гриби роду *Candida* без прояву клінічних симптомів. На сьогоднішній день пошук схем протирецидивної терапії ВВК проводився переважно в аспекті застосування пероральних антимікотиків. Однак з урахуванням їх потенційної токсичності та медикаментозної навантаженості на пацієнток груп ризику автори статті відзначають, що найбільш доцільно використовувати препарати місцевої дії.

У статті наведені результати місцевої терапії хронічного рецидивуючого ВВК за допомогою фентиконазолу нітрату (препарат Ломексин®) за запропонованою оптимізованою схемою. В дослідженні брали участь 60 пацієнток 18–45 років, які були розділені на 2 рівні групи по 30 жінок. Пацієнткам обох груп призначалась базова схема лікування: капсули Ломексин® в дозі 1000 мг на 1-й і 4-й дні на ніч інтравагінально. В ході подальшого спостереження жінки основної групи отримували по 600 мг препарату однократно напередодні менструації протягом 3-х циклів поспіль. Жінкам групи порівняння протирецидивний курс не призначався. Оцінка симптомів рецидиву ВВК проводилась після закінчення менструальних виділень 5-го місяця спостереження в обох групах.

Досвід місцевої терапії хронічного ВВК прийомом двозової дози фентиконазолу показав як високу ефективність препарату для місцевого використання, так і комплаєнтність даної схеми. Зокрема, після закінчення базової терапії свербіж в області статевих органів перестав турбувати 95% пацієнток. Зсілі виділення, які до лікування відзначали всі пацієнтки, після терапії турбували всього 5% обстежених. Проведення протирецидивної терапії капсулами Ломексин® 600 мг однократно протягом 3-х циклів дозволило знизити кількість повторення епізодів ВВК до 2 (6,9%) клінічно виражених випадків, при цьому симптоматика мала легкий характер.

Запропонована схема протирецидивної терапії дає можливість значно знизити частоту повторного епізоду захворювання, що свідчить про її більш високий (93,1%) ефект у порівнянні з групою спостереження (71,43%). Ефективність цієї схеми є надзвичайно важливою для місцевої терапії хронічного ВВК при виборі препарату для лікування пацієнток із екстрагенітальною патологією, особливо за наявності протипоказань до проведення системної терапії.

**Ключові слова:** вульвовагінальний кандидоз, терапія, рецидив, фентиконазол, Ломексин.

**ПРОТИРЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧОГО ВВК: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

**Т.Ф. Татарчук**, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

**Л.В. Калугіна**, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Хронічний рецидивний вульвовагінальний кандидоз (ВВК) зустрічається у 50% жінок дітородного віку, при цьому у 20–50% жінок в складі нормальної мікрофлори піхви визначаються гриби роду *Candida* без прояву клінічних симптомів. На сьогоднішній день пошук схем протирецидивної терапії ВВК проводився переважно в аспекті застосування пероральних антимікотиків. Однак з урахуванням їхньої потенційної токсичності і медикаментозного навантаження на пацієнток груп ризику автори статті відзначають, що найбільш доцільно використовувати препарати місцевої дії.

У статті наведені результати місцевої терапії хронічного рецидивуючого ВВК за допомогою фентиконазолу нітрату (препарат Ломексин®) за запропонованою оптимізованою схемою. В дослідженні брали участь 60 пацієнток 18–45 років, які були розділені на 2 рівні групи по 30 жінок. Пацієнткам обох груп призначалась базова схема лікування: капсули Ломексин® у дозі 1000 мг на 1-шу і 4-ту добу на ніч інтравагінально. Під час подальшого спостереження жінки основної групи отримували по 600 мг препарату одноразово напередодні менструації протягом 3-х циклів поспіль. Жінкам групи порівняння протирецидивний курс не призначався. Оцінка симптомів рецидиву ВВК проводилась після закінчення менструальних виділень 5-го місяця спостереження в обох групах.

Досвід місцевої терапії хронічного ВВК прийомом двозової дози фентиконазолу показав як високу ефективність препарату для місцевого використання, так і комплаєнтність даної схеми. Зокрема, після закінчення базової терапії свербіж в області статевих органів перестав турбувати 95% пацієнток. Зсілі виділення, які до лікування відзначали всі пацієнтки, після терапії турбували всього 5% обстежених. Проведення протирецидивної терапії капсулами Ломексин® 600 мг одноразово протягом 3-х циклів дозволило знизити кількість повторення епізодів ВВК до 2 (6,9%) клінічно виражених випадків, при цьому симптоматика мала легкий характер.

Запропонована схема протирецидивної терапії дає можливість значно знизити частоту повторного епізоду захворювання, що свідчить про її більш високий (93,1%) ефект у порівнянні з групою спостереження (71,43%). Ефективність цієї схеми є надзвичайно важливою для місцевої терапії хронічного ВВК при виборі препарату для лікування пацієнток із екстрагенітальною патологією, особливо за наявності протипоказань до проведення системної терапії.

**Ключові слова:** вульвовагінальний кандидоз, терапія, рецидив, фентиконазол, Ломексин.

**ANTI-RECURRENT THERAPY OF CHRONIC VVC: REALITIES AND PERSPECTIVES**

**T.F. Tatarchuk**, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

**L.V. Kalugina**, MD, leading researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

Chronic recurrent vulvovaginal candidiasis (VVC) occurs in 50% of women of childbearing age, while 20–50% of women in the normal microflora of the vagina determine fungi of the genus *Candida* without manifestation of clinical symptoms. To date, the search for schemes of VVC anti-recurrent therapy was carried out mainly in the aspect of the use of oral anti-mycotics. However, taking into account their potential toxicity and drug load on patients at the groups of risk, the authors of the article note that it is most expedient to use local preparations.

The article presents the results of local therapy of chronic recurrent VVC by fenticonazole nitrate (drug Lomexin®) according to the proposed optimized scheme. The study involved 60 patients 18–45 years old, who were divided into 2 equal groups of 30 women. Patients of both groups were prescribed a basic treatment regimen: capsules of Lomexin® at a dose of 1000 mg for the 1st and 4th days on night intravaginally. In the course of further observation, the women of the main group received 600 mg of the drug once before the menstruation for 3 consecutive cycles. Women of the comparison group did not receive an anti-recurrent course. Assessment of symptoms of recurrent VVC was carried out after the end of menstrual cycle of the 5th month of observation in both groups.

The experience of local therapy of chronic VVC with a double dose of fenticonazole showed both high efficacy of the drug for topical use and compliance of this scheme. In particular, at the end of the basic therapy, the itching in the genital area ceased to disturb 95% of the patients. Excretas, which before treatment was noted by all patients, were concerned only 5% of those surveyed after therapy. Conduction of anti-recurrent therapy with capsules of Lomexin® 600 mg during 3 cycles once allowed to reduce the number of recurrence of VVC episodes to 2 (6.9%) of clinically pronounced cases, with symptomatology having a mild character.

The proposed scheme of anti-relapse therapy makes it possible to significantly reduce the frequency of recurrent episodes of the disease, which indicates its higher (93.1%) effect compared with the observation group (71.43%). The effectiveness of this scheme is extremely important for the local therapy of chronic VVC when choosing a drug for the treatment of patients with extragenital pathology, especially if there are contraindications to systemic therapy.

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis, therapy, recurrence, fenticonazole, Lomexin.