

# НАТАМИЦИН И ПРЕПАРАТЫ АЗОЛОВОГО РЯДА: КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ У НЕБЕРЕМЕННЫХ

## Е.Т. МАЛЬБАХОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова  
Минздравсоцразвития России,  
Москва

## В.Г. АРЗУМАНЯН

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН,  
Москва

## Л.М. КОМИССАРОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова  
Минздравсоцразвития России,  
Москва

## О.Р. БАЕВ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова  
Минздравсоцразвития России,  
Москва

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) наиболее часто встречается среди женщин репродуктивного возраста, причем его хронической рецидивирующей формой страдают от 5 до 15% женщин, и число таких случаев неуклонно растет, а терапия представляет большие трудности [1, 2].

Факторами, способствующими развитию дрожжевой инфекции, считают:

- наличие фоновых заболеваний (инфекционных, эндокринных, аутоиммунных и др.);
- механические травмы;



astellas

Свет, ведущий к жизни



- прием некоторых лекарственных препаратов (применение кортикостероидов, цитостатиков, антибиотиков, оральных контрацептивов);
- физиологические факторы [3].

Среди физиологических факторов к наиболее важным относится беременность.

В последние десятилетия с ростом числа разнообразных иммунодефицитных состояний в человеческой популяции параллельно происходит переход микроорганизмов из категории сапротрофов в категорию условно-патогенных. В 1980 г. было известно 10 видов 4 родов клинически значимых дрожжей, а в 1998 г. – уже 36 видов 9 родов [4, 5]. Наиболее часто слизистые оболочки гениталий населяют дрожжи рода *Candida*, особенно *C. albicans*, также встречаются *Rhodotorula sp.*, *Saccharomycopsis sp.* и другие.

Наиболее часто используемыми группами современных противогрибковых препаратов для лечения дрожжевых инфекций гениталий являются азолы и полиены [6]. Препараты азольной группы (клотримазол, флуконазол, кетоконазол и итраконазол) ингибируют цитохром P<sub>450</sub>-зависимую гемсодержащую 14 $\alpha$ -деметилазу, участвующую в биосинтезе эргостерола. В результате в клетке накапливаются предшественники эргостерола, что приводит к нарушению структуры и функций мембраны цитоплазмы и митохондрий. Полиеновые препараты (нистатин, натамицин [Пимафуцин]) взаимодействуют с эргостеролом мембраны либо образуя поры (в случае с крупной молекулой нистатина), что приводит к гибели клетки гриба вследствие осмотического шока, либо ингибируя мембранные функции, включая ионообмен и пиноцитоз за счет образования необратимых связей с эргостеролом (в случае с меньшей по размеру молекулой натамицина), что влечет за собой гибель гриба вследствие дисметаболических нарушений.

Учитывая растущий список клинически значимых видов возбудителей ВВК, диагностика без применения лабораторных исследований ведет не только к неадекватной терапии и увеличению числа резистентных штаммов, но и к росту хронических, рецидивирующих форм заболевания.

Очевидно, что периодическое мониторирование родовой/видовой принадлежности и чувствительности штаммов дрожжей, выделяемых

от пациенток с острым и хроническим вульвовагинитом, имеет как фундаментальное, так и важное прикладное значение.

Цель исследования заключалась в изучении взаимосвязи между обсемененностью, тяжестью течения и некоторыми показателями иммунитета, что должно способствовать уточнению механизмов трансформации симбиотической дрожжевой микрофлоры в патогенную и звеньев патогенеза данного заболевания.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период 2008-2010 гг. проведено обследование 51 небеременной женщины в возрасте от 23 до 46 лет, страдавшей ВВК. Группу сравнения составили 114 больных atopическим дерматитом в возрасте от 4 до 25 лет, проходивших лечение в НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, из которых 50 человек были обследованы в 1999-2000 гг. и 64 – в 2008-2010 гг.

Критерии включения: наличие клинических проявлений ВВК (зуд, жжение, выделения из влагалища и т.д.); обнаружение грибных клеток при микроскопии нативного мазка влагалищного отделяемого; рост дрожжевых колоний при культуральном исследовании; наличие диагностированного ВВК в анамнезе.

Критериями исключения явились: наличие тяжелой экстрагенитальной патологии и эндокринных заболеваний (сахарный диабет, гипотиреоз и т.д.); иммунодефицитные состояния; наличие сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем, в стадии обострения; бактериальный вагиноз на момент исследования.

При первичном обращении пациенток подробно собирали общий и специальный анамнез, проводили физикальное обследование, антропометрические измерения, а также наружное акушерское обследование. Особое внимание уделяли анамнезу ВВК: длительности течения, частоте рецидивов, наличию характерных жалоб. При частоте рецидивов ВВК не более 3 раз в год течение заболевания принимали за острое, при частоте 4 и более рецидива в год – за хроническое. Для оценки тяжести течения ВВК использовали совокупность его основных симптомов. Каждый симптом оценивали и определяли суммарную тяжесть течения ВВК (табл. 1).

Всем женщинам проводили микробиологические тесты. После получения результатов исследования пациенткам назначали соответствующее лечение. Контрольный визит назначали через 2-4 нед и повторяли обследование. Посевы вагинального отделяемого проводили стандартным методом с помощью тампона, который затем помещали в транспортную среду, после чего в лаборатории суспендировали в стерильном физрастворе и производили посев на чашки с питательной глюкозо-пептонно-дрожжевой (ГПД) средой.

ТАБЛИЦА 1

Зуд/жжение/гиперемия/ отечность/ боль при мочеиспускании/ диспареуния/эрозии/ дерматит	Выделения, баллы	
	характер	количество
0 – нет	0 – слизистые	0 – мало
1 – умеренные	1 – молочные	1 – умеренные
2 – выраженные	2 – творожистые	2 – обильные

ТАБЛИЦА 1.  
ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕСТИ  
ТЕЧЕНИЯ ВВК

Посевы с поверхности кожи больных atopическим дерматитом проводили методом отпечатков в контейнеры (бакпечатки) с агаризованной средой ГПД по ранее разработанной методике [7].

Родовую идентификацию выросших колоний дрожжевых грибов проводили описанным ранее методом [8]. Тест на чувствительность дрожжевых грибов проводили в 96-луночных круглодонных планшетах по ранее описанной методике [9]. Чувствительность грибов определяли при следующих двух концентрациях: для кетоконазола, клотримазола и итраконазола (Орунгал) – 0,5 и 4,0 мкг/мл, для флуконазола – 8 и 64 мкг/мл, для натамицина (Пимафуцин) – 2 и 16 мкг/мл. Концентрации были выбраны в соответствии с верхним и нижним пределами минимальных ингибирующих концентраций для *C. albicans*, опубликованных на сайте National Committee for Clinical Laboratory Standards, либо на основании собственных предварительных исследований. В качестве исследуемого материала использовали 2-суточные культуры грибов, выращенные на агаре ГПД при 27 °С. Стартовое содержание жизнеспособных клеток в испытуемой жидкой среде составляло 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> КОЕ/мл. Чувствительными считали штаммы, которые не росли при обеих испытанных концентрациях противогрибкового препарата. Выраженная в баллах чувствительность при этом была равна 3. К умеренно устойчивым относили изоляты, способные к росту при меньшей из двух испытуемых концентраций, но не растущие при высокой концентрации антимиотика (чувствительность равна 2 баллам). Устойчивыми штаммами считали те, которые росли в присутствии обеих концентраций препарата (чувствительность равна 1 баллу).

Для изучения совокупной антимикробной активности проводили сбор вагинального отделяемого на тампон O.V. Pro comfort на 10 мин, после чего тампон переносили в пластиковую колонку 15 x 75 мм и элюировали в 7 мл дистиллированной воды. Элюат фильтровали через бактериальный мембранный фильтр Millipore с диаметром пор 0,22 мкм. Фильтрат лиофильно высушивали и разводили стерильной дистиллированной водой так, чтобы получить 10-кратный концентрат по отношению к исходному фильтрату. Противогрибковую активность определяли следующим образом: клетки

ТАБЛИЦА 2

Тяжесть течения	1-я группа	2-я группа
Сумма симптомов	6	9
Объективные симптомы	3 (50%)	5 (62,5%)

ТАБЛИЦА 2. ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ВВК, ВЫРАЖЕННАЯ В ВИДЕ СУММЫ СИМПТОМОВ, В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ЖЕНЩИН (МЕДИАНЫ СУММЫ СИМПТОМОВ)

тест-культуры *C. albicans* (№ 927, коллекция НИИ им. И.И. Мечникова) инкубировали с аликвотами вагинального отделяемого (ВО) при температуре 32 °С и в соотношении 20 мкл ВО/5 мкл дрожжевой суспензии 10<sup>5</sup> КОЕ/мл. Из данной смеси делали высевы сразу после смешивания и через 2 ч инкубации. Результат выражали как процент клеток, убитых в процессе инкубации.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В основное исследование вошла 51 небеременная женщина с ВВК. После тщательного

заболеваний между подгруппами также выявлено не было. В ходе клинического обследования пациенток с ВВК нами был произведен опрос и осмотр пациенток на предмет интенсивности и клинической выраженности симптомов ВВК в зависимости от формы течения заболевания.

Кроме того, определяли тяжесть течения ВВК, складывавшуюся из суммы симптомов, приведенных к цифровым значениям. Так, сумма симптомов, характеризующая тяжесть течения ВВК, для группы с хроническим рецидивирующим течением варьировала в пределах от 5 до 13, тогда как для группы с острым течением – от 4 до 8. В таблице 2 приведены медианы этих величин.

Видно, что медианы этих показателей соответствуют характеру течения ВВК. Суммы симптомов, характеризующие тяжесть течения, четко отражали характер течения ВВК. Благодаря приведению симптомов ВВК к цифровым значе-

ТАБЛИЦА 3

Категории и годы	Средние значения чувствительности к препаратам, усл. ед.				
	Флуконазол	Клотримазол	Кетоконазол	Итраконазол	Натамицин (Пимафуцин)
ВВК, 1999-2000, n = 48	2,80 ± 0,34	2,5 ± 0,70	2,56 ± 0,66	2,41 ± 0,69	2,12 ± 0,31
ВВК, 2006-2008, n = 51	1,95 ± 0,83	1,85 ± 0,91	1,74 ± 0,76	2,05 ± 0,68	2,64 ± 0,46
АД*, 1999-2000, n = 50	2,04 ± 0,84	1,76 ± 0,79	1,80 ± 0,64	2,30 ± 0,62	2,16 ± 0,34
АД*, 2006-2008, n = 64	1,40 ± 0,59	1,40 ± 0,61	1,65 ± 0,71	2,00 ± 0,74	2,31 ± 0,47

ТАБЛИЦА 3. СРАВНЕНИЕ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОК РАЗНЫХ КАТЕГОРИЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ (приведены средние арифметические величины ± средние отклонения)  
\* Атопический дерматит

сбора предыдущего анамнеза ВВК все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от частоты диагностированных эпизодов заболевания: в 1-ю группу вошли 11 пациенток с острым ВВК, во 2-ю подгруппу вошли 30 пациенток с хроническим рецидивирующим течением ВВК. Возраст обследованных женщин в 1-й группе колебался от 23 до 46 лет, составляя в среднем 29 ± 5,8 года, во 2-й группе – от 23 до 44 лет, в среднем – 28,3 ± 5,4 года (p > 0,5). В структуре экстрагенитальной патологии у пациенток была обнаружена высокая частота заболеваний органов пищеварения (20 и 23,5%) и аллергических заболеваний (11,1 и 17,6%), которые часто являются фоновыми для возникновения ВВК. Однако достоверных различий между группами обнаружено не было. Среди гинекологических заболеваний наиболее частыми явились: эктопия шейки матки (40 и 39,2%) и воспалительные заболевания матки и придатков (23,3 и 29,4%). При этом около 50% женщин с эктопией шейки матки страдали хронической рецидивирующей формой ВВК. Практически у каждой второй женщины обеих групп в анамнезе отмечалось вирусоносительство, причем в 1-й группе 2 женщины являлись носителями вируса простого герпеса генитального, 1 – цитомегаловируса, 1 – вируса папилломы человека. Во 2-й группе 7 женщин являлись носителями вируса простого герпеса генитального, 1 – цитомегаловируса, 1 – вируса папилломы человека. Причем на момент обследования течение инфекций находилось в стадии ремиссии. Достоверных различий в структуре гинекологических

наблюдений, можно увидеть, что при сравнении групп наиболее яркая клиническая картина с обилием жалоб и клинических проявлений наблюдалась у пациенток с хроническим рецидивирующим течением заболевания. В обеих группах сумма объективных симптомов колебалась от 5 до 62,5% и не превышала частоту предъявления типичных жалоб.

Таким образом, можно сделать вывод, что тяжесть течения ВВК, выраженная в баллах, при хроническом рецидивирующем течении заболевания в 1,6 раза выше, нежели при первичном остром.

**ВИДОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ИЗОЛЯТОВ**

Выделенные изоляты дрожжевых грибов за период 2008-2010 гг. были идентифицированы до уровня рода. Оказалось, что при ВВК подавляющее большинство штаммов дрожжей относилось к роду *Candida* (91,7%) и только 8,3% – к роду *Rhodotorula*. При атопическом дерматите родовой состав выделенных за тот же период времени изолятов был гораздо многообразнее: 51,6% относились к дрожжам рода *Candida*, 25% – к *Rhodotorula*, 14,1% – к *Cryptococcus*, 4,7% – к *Trichosporon*, 4,6% – к дрожжеподобным грибам рода *Aureobasidium*.

Чувствительность изолятов, полученных от женщин, страдающих ВВК, значительно изменилась за указанный период времени (рис. 1, табл. 3).

Во-первых, снизилось число штаммов, абсолютно чувствительных к азолам:

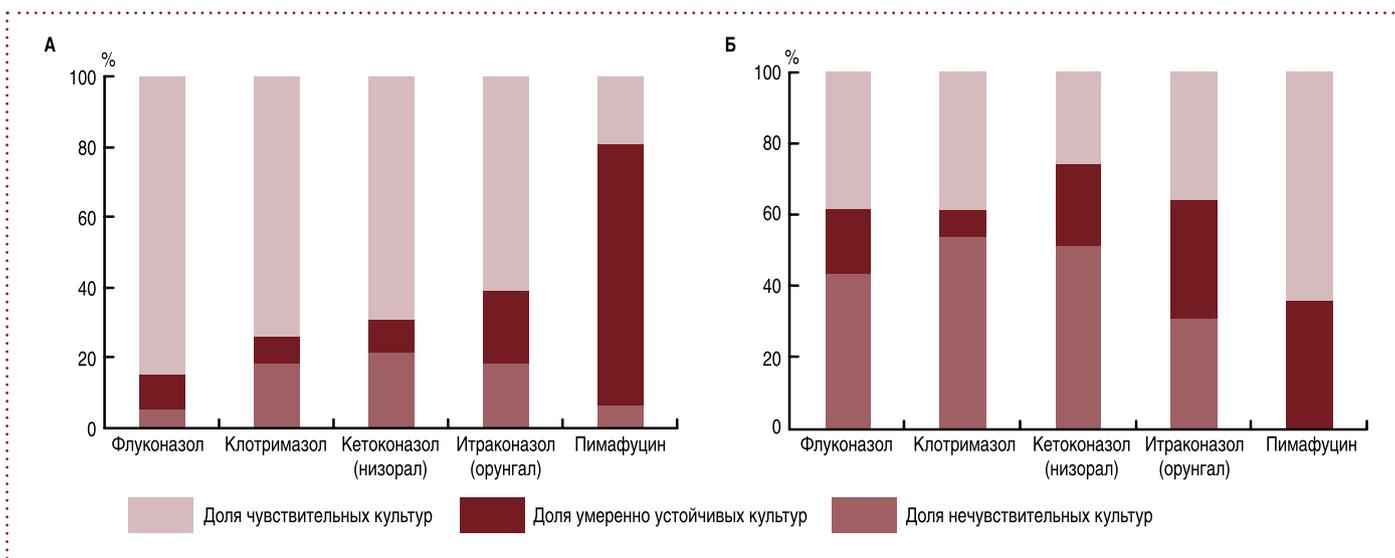


РИС. 1. ДАННЫЕ ПО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН  
А – данные за 1999-2000 гг. (n = 48); Б – данные за 2008-2010 гг. (n = 51)

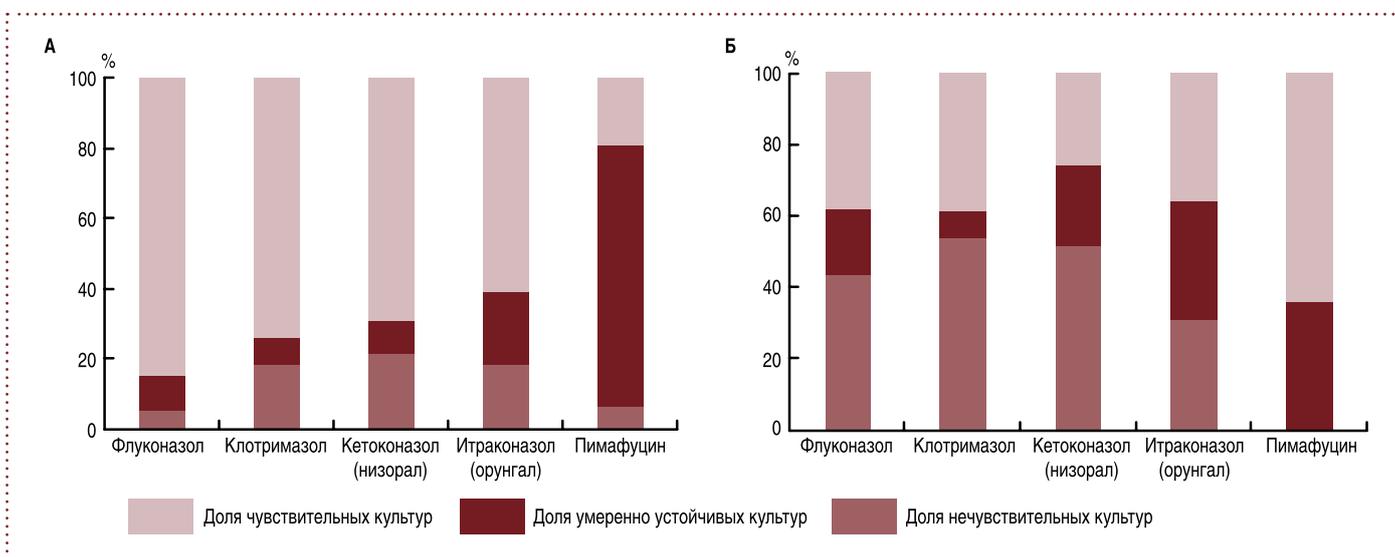


РИС. 2. ДАННЫЕ ПО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ С КОЖИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ:  
А – данные за 1999-2000 гг. (n = 50); Б – данные за 2008-2010 гг. (n = 64)

к флуконазолу – в 2,2 раза, к клотримазолу – в 1,9, к кетоконазолу – в 2,7, к итраконазолу – в 1,7 раза. Во-вторых, число штаммов, чувствительных к натамицину (Пимафуцин), повысилось в 3,4 раза. Соответственно изменились и средние арифметические величины чувствительности: к флуконазолу снизилась в 1,4 раза, к клотримазолу – в 1,4, к кетоконазолу – в 1,5, к итраконазолу – в 1,2 раза. В то же время средняя чувствительность к натамицину (Пимафуцин) возросла в 1,2 раза.

Та же тенденция прослеживается и в отношении штаммов дрожжей, выделенных от пациентов с атопическим дерматитом (рис. 2). Число штаммов, абсолютно чувствительных к флуконазолу, снизилось в 3,4 раза, к клотримазолу – в 1,7, к кетоконазолу – в 1,1, к итраконазолу – в 1,6 раза, тогда как число изолятов, чувствительных к натамицину (Пимафуцин), возросло в 1,7 раза. Средние значения чувствительности изменились следующим обра-

зом: к флуконазолу показатель снизился в 1,5 раза, к клотримазолу – в 1,3, к кетоконазолу – в 1,1, к итраконазолу – в 1,2 раза. Этот же показатель для натамицина (Пимафуцин) возрос в 1,1 раза. Интересно отметить, что средние величины чувствительности при ВВК несколько выше таковых при атопическом дерматите, причем это справедливо для обоих изученных периодов времени. Вероятно, это может быть связано с тем, что при атопическом дерматите гораздо чаще выделяются штаммы базидиомицетных грибов – *Rhodotorula*, *Cryptococcus* и *Trichosporon*, которые менее чувствительны именно к препаратам азолового ряда (Арзумян В.Г., 2002).

### СОВОКУПНАЯ ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ВАГИНАЛЬНОГО ОТДЕЛЯЕМОГО

Совокупная противогрибковая активность неклоточной фракции ВО складывается из

ТАБЛИЦА 4

Клинические признаки		Острый ВВК (n = 11)		Хронический ВВК			
		до лечения	после лечения	подгруппа 1 (n = 15)		подгруппа 2 (n = 15)	
				до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Жалобы	Выделения	81,8	9,09	86,7	0	93,3	0
	Зуд	63,6	0	80	0	80	0
	Жжение	54,5	0	66,7	0	73,3	0
	Боль при мочеиспускании	18,2	0	33,3	0	33,3	0
	Диспареуния	27,2	0	26,7	0	33,3	0
Объективные симптомы	Дерматит	0	0	33,3	0	33,3	0
	Отечность	27,3	0	46,7	0	40	0
	Эрозии	0	0	13,3	0	20	0
	Гиперемия	81,8	0	80	0	80	0
	Творожистые выделения	81,8	0	66,7	0	73,3	0

ТАБЛИЦА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО И ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВВК (n = 51) ПО КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, %

суммарной активности антимикробных пептидов – дефензинов, лактоферрина, кальпротектина, лизоцима, секреторного ингибитора лейкопротеазы и кателицидинов, а также, возможно, иммуноглобулинов [10-14].

Уровни антимикробных пептидов (АМП) в группах составили: в 1-й подгруппе с первичным острым ВВК – 0-30,1%, во 2-й группе женщин с обострением хронического рецидивирующего ВВК – 0-37%. Однако медианы этих величин составили 26,2% в 1-й группе и 14% – во 2-й.

Как в основной, так и в контрольной группах была отмечена обратная корреляционная связь между медианами совокупной противогрибковой активности ВО и медианами основных показателей. Так, в 1-й группе обнаружена корреляция с тяжестью течения ВВК ( $r = -0,741$ ), с частотой высева ( $r = -0,677$ ) и обсемененностью ( $r = -0,882$ ).

Во 2-й группе данные более ярко отражали обратную взаимосвязь и распределились следующим образом: корреляция с тяжестью течения ВВК ( $r = -0,909$ ), с частотой высева ( $r = -0,857$ ), обсемененностью ( $r = -0,795$ ).

Опираясь на ранее полученные данные, следует констатировать, что совокупная противогрибковая активность АМП является первой линией защиты влагалища при ВВК и ведущим компонентом местного противогрибкового иммунитета. По результатам данного исследования можно сделать вывод, что при хроническом течении ВВК показатели иммунитета снижены и отражают тяжесть течения заболевания более ярко [15].

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ ВВК**

После соответствующего клинико-лабораторного обследования и подтверждения диагноза ВВК пациенткам проводили лечение. Учитывая, что в обеих группах чувствительность к натамицину (Пимафуцин) была высокой у всех пациенток, было решено провести лечение данным препаратом. Схемы лечения определялись

характером течения (острое или хроническое). Пациенткам с острым течением заболевания из 1-й группы (n = 11) назначали стандартный курс терапии в виде свечей в течение 6 дней (100 мг натамицина – 1 свеча в день). Пациенток же с хроническим течением заболевания было решено разделить на 2 подгруппы по 15 человек (табл. 4), которые получали удлиненный курс терапии по 1 свече (100 мг натамицина) в день в течение 9 дней, однако одной из подгрупп было решено добавить таблетированную форму препарата по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней с первого дня приема свечей с целью элиминации возбудителя из такого близкого резервуара, как кишечник. Кроме того, в этой группе пациенток назначали крем Пимафуцин при наличии проявлений дерматита (пораженная область обрабатывалась кремом дважды в сутки). Пациентка и врач до и после лечения заполняли анкету, в которой оценивали симптомы ВВК по ранее описанной 3-балльной шкале.

Эффективность проведенного лечения оценивали по улучшению самочувствия женщин и отсутствию жалоб (зуд, жжение и т.д.), исчезновению клинических проявлений (гиперемия, характерные выделения и т.д.), а также после подтверждения излечения микробиологическими тестами (микроскопия вагинального отделяемого, культуральное исследование).

Контрольные визиты и обследование назначали через 3 и 6 нед после проведенного лечения. Все женщины отмечали, что уже на 1-2-е сутки после начала приема антимикотика происходило уменьшение жалоб. Так, согласно вышепредложенной схеме, уже в первые дни подавляющее большинство пациенток всех подгрупп оценивали такие симптомы, касающиеся качества жизни, как зуд, жжение, боль при мочеиспускании, равными 0, тогда как в начале лечения они были равны 3. К концу лечения жалоб не предъявляла ни одна из женщин с ВВК. Динамика изменения тяжести течения ВВК отражена на рис. 3. Достоверной разницы в

ТАБЛИЦА 5

Параметры	Острый ВВК (n = 11)		Хронический ВВК				P
	до лечения	после лечения	подгруппа 1 (n = 15)		подгруппа 2 (n = 15)		
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Тяжесть течения (медиана суммы симптомов ВВК)	6	2	8	2	8	2	–
Частота положительных культуральных тестов (%)	100	0	100	0	100	0	< 0,001
Совокупная противогрибковая активность АМП (% , медиана)	18,2	52,2*	11,3	58,1*	12,8	60,7	< 0,02

ТАБЛИЦА 5.

ИЗМЕНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ВВК (n = 51)

\* достоверность различий p > 0,2

клинической эффективности между подгруппами, получавшими различные схемы лечения, нами обнаружено не было.

Однако в ходе дальнейшего наблюдения было выявлено, что в течение 6 нед у части пациенток отмечался рецидив заболевания. Так, в подгруппе женщин с острым течением заболевания рецидивов не было. В подгруппе 1 (с хроническим рецидивирующим ВВК, получавшие удлиненный курс Пимафуцина в виде свечей) повторный курс терапии ВВК в связи с рецидивом потребовался 4 пациенткам (26,7%), а в подгруппе 2 (с хроническим рецидивирующим ВВК, получавшие удлиненный курс Пимафуцина в свечах с добавлением таблетированной формы и крема) рецидив ВВК наблюдался только у 1 пациентки – 6,7% (p < 0,001) (табл. 4).

Всем женщинам с повторными жалобами, характерными для ВВК, повторяли микробиологические исследования; при подтверждении диагноза назначали лечение соответственно полученным данным.

Кроме того, нами был проведен сравнительный анализ микробиологических параметров и параметров местного иммунитета до и после лечения (табл. 5).

Во время лечения антимикотическими препаратами наблюдали уменьшение не только таких параметров, как тяжесть течения, обсемененность влагалища грибными клетками, частота положительных культуральных тестов, но также было достоверное изменение параметров местного противогрибкового иммунитета. Совокупная противогрибковая активность АМП также повышалась более чем втрое во всех подгруппах: до лечения она варьировала в пределах от 0 до 37%, а после лечения – от 43,2 до 92,5%. Таким образом, можно сделать вывод, что снижение суммы симптомов ВВК и обсемененности сопровождалось достоверным повышением противогрибковой активности АМП вагинального отделяемого в 3,4 раза (p < 0,01).

При этом клинический эффект терапии наступает уже к 1-2-му дню терапии. Таким образом, учитывая данные исследований по чувствительности – повышение резистентности к азоловым препаратам и чувствительности к полиеновым препаратам и данным исследования по эффективности терапии

Пимафуцином, на сегодняшний день целесообразно отдавать предпочтение в терапии ВВК полиеновым антимикотикам (натамицину).

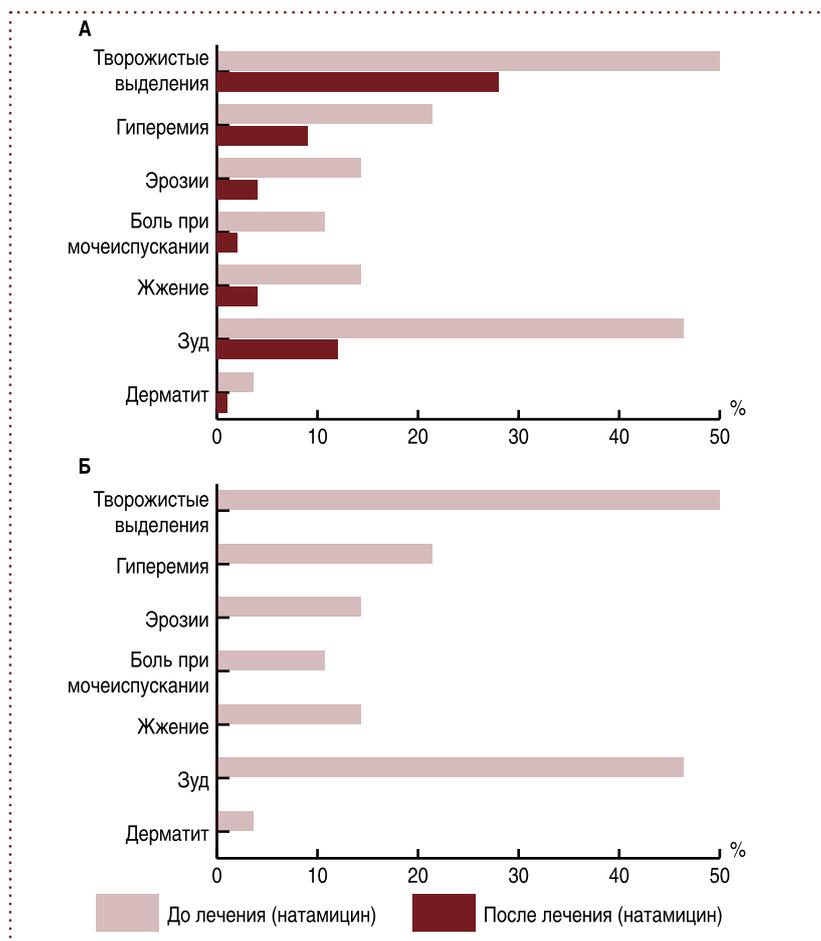


РИС. 3.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО И ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВВК (n = 51) ПО ДАННЫМ АНКЕТИРОВАНИЯ И ОСМОТРА

А - 2-й день приема лекарственных препаратов

Б - последний день приема лекарственных препаратов

На основании полученных данных можно сделать следующий вывод: при остром течении ВВК достаточно назначения препарата Пимафуцин в виде свечей циклом не короче 6 дней, а при хроническом рецидивирующем течении ВВК предпочтителен удлиненный курс терапии в течение 9 дней с добавлением таблетированной и крем-формы препарата Пимафуцин для элиминации возбудителя из близлежащих резервуаров кожи и кишечника для предупреждения рецидива.

**ЛИТЕРАТУРА**

**1. Sobel J.D.**

Recurrent vulvovaginal candidiasis advances in patogenesis and treatment. 3rd Trends in Medical Mycology. Turin, 2007.

**2. Климко Н.Н., Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В., Жорж О.Н., Босак И.А., Выборнова И.В.**

Изучение эффективности и безопасности препарата «Ливарол», вагинальные суппозитории, в купировании рецидива хронического рецидивирующего кандидоза гениталий, обусловленного не-*albicans* *Candida* spp. Отчет. СПб МАПО Росздрава, кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии, НИИ им. М.М. Кашкина, 2007.

**3. Прилепская В.Н.**

Вульвовагинальный кандидоз: современные методы лечения. В кн.: Практическая гинекология. Под ред. Кулакова В.И., Прилепской В.Н. – М.: МЕДпресс-информ; 2006.

**4. Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A.**

Review of medical microbiology. Lange Medical Publication, 1980; 2: 224-69.

**5. Ahearn D.G., Simmons R.B., Malassezia Baillon.**

The Yeasts, A Taxonomic study. Ed. by Kurtzman C.P., Fell J.W. Elsevier, 1998; 782.

**6. Ghannoum M.A., Rice L.B.**

Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clinical Microbiology Reviews. 1999; 12 (4): 501-17.

**7. Арзуманян В.Г., Зайцева Е.В., Кабаева Т.И., Темпер Р.М.**

Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева. Вестник дерматологии и венерологии. 2004; 6: 3-6.

**8. Арзуманян В.Г., Магаршак О.О., Семенов Б.Ф.**

Дрожжеподобные грибы у пациентов с аллергическими заболеваниями: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000; 6: 704-8.

**9. Арзуманян В.Г.**

Минимальные ингибирующие концентрации некоторых противогрибковых препаратов для клинически значимых базидиомицетных дрожжей. Антибиотики и химиотерапия. 2002; 2: 7-10.

**10. Сухих Г.Т., Ванько Л.В.**

Иммунология беременности. М.: Издательство РАМН; 2003; 91-114.

**11. de Carvalho R.J.V, Cunha C.M., Silva D.A., de Oliveira, Sopenete M.C. et al.**

Ig A, Ig E and Ig G subclasses to *Candida albicans* in serum and vaginal fluid from patients with vulvovaginal candidiasis. Revista Da Associacao Medica Brasileira. 2003; 49 (4): 434-8.

**12. Mestecky J., Moldoveanu Z., Russell M.W.**

Immunologic uniqueness of the genital tract: challenge for vaccine development. American Journal of Reproductive Immunology. 2005; 53 (5): 208-14.

**13. Valore E.V., Park C., Icreti S.L., Ganz T.**

Antimicrobial components of vaginal fluid. J Obstet Gynecol. 2002; 187: 561-8.

**14. Valore E.V., Wiley D.J., Ganz T.**

Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis. Infection and Immunity. 2006; 74 (10): 5693-702.

**15. Арзуманян В.Г., Мальбахова Е.Т., Комиссарова Л.М., Сердюк О.А., Касабулатов Н.М.**

Местный противогрибковый иммунитет при вульвовагинальном кандидозе у беременных. Акушерство и гинекология. 2008; 6: 23-6. 

*Статья впервые опубликована в Российском научно-практическом журнале «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», №3, том 11, 2012 г.*

**НАТАМИЦИН И ПРЕПАРАТЫ АЗОЛОВОГО РЯДА: КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ У НЕБЕРЕМЕННЫХ**

Е.Т. Мальбахова, В.Г. Арзуманян, Л.М. Комиссарова, О.Р. Баев

За период 2008-2010 гг. обследована 51 женщина с ВВК. Группы сравнения составили 48 женщин с ВВК, обследованные в 1999-2000 гг., и 114 больных атопическим дерматитом. Установлено, что тяжесть ВВК при хроническом рецидивирующем течении заболевания в 1,6 раза выше, нежели при первичном остром. Чувствительность изолятов, полученных от женщин, страдающих ВВК, за 10 лет значительно изменилась: к азолам снизилась в 1,4-1,5 раза, а к натамицину возросла в 1,2 раза. Та же тенденция верна и в отношении штаммов дрожжей, выделенных от пациентов с атопическим дерматитом. При остром течении ВВК достаточно было назначения препарата Пимафуцин в виде свечей циклом не короче 6 дней, а при хроническом рецидивирующем течении предпочтителен удлиненный курс терапии в течение 9 дней с добавлением таблетированной и крем-формы препарата.

**Ключевые слова:** АМП, ВВК, дрожжи, Пимафуцин, противогрибковые препараты.

**NATAMYCIN AND AZOLE DRUGS: CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY IN NONPREGNANT WOMEN WITH VULVOVAGINAL CANDIDIASIS**

E.T. Malbahova, V.G. Arzumanyan, L.M. Komissarova, O.R. Baev

For the period 2008-2010 examined 51 women with VVC. Control group consist of 48 women with VVC surveyed in 1999-2000, and 114 patients with atopic dermatitis. It was found that the severity of the VVC in chronic recurrence course of the disease is 1,6 times higher than in the initial acute course. The sensitivity of isolates obtained from women with VVC for 10 years has changed: to azole decreased in 1,4-1,5 times, and to natamycin increased in 1,2 times. The same trend is true for the yeast strains isolated from patients with atopic dermatitis. In acute VVC it was enough to use a drug Pimafucin in suppositories at least 6 days, and in patient with chronic recurrent course preferable longer course of therapy for 9 days with the addition of cream and tablet forms of the drug.

**Keywords:** antimicrobial peptides, VVC, yeast, Pimafucin, antifungals.