

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

С.С. Леуш, Г.Ф. Рощина, О.Ф. Полтавцева, И.В. Мацидонская, Л.С. Ткач

Киевская медицинская академия последиplomного образования, Дорожная клиническая больница №1, Киев

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение препарата ФУНГОЛОН при вагинальном кандидозе и для профилактики системного кандидоза на фоне использования антибиотиков позволяет достичь эффективного, относительно быстрого и экономически выгодного результата лечения.

Ключевые слова: урогенитальный кандидоз, вагинальный кандидоз, системный кандидоз, рецидивирующее течение кандидоза, ФУНГОЛОН (флуконазол).

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ І ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ УРОГЕНІТАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

С.С. Леуш, Г.Ф. Рощина, О.Ф. Полтавцева, І.В. Мацидонська, Л.С. Ткач

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что застосування препарату ФУНГОЛОН при вагінальному кандидозі та для профілактики системного кандидозу на фоні використання антибіотиків дозволяє досягти ефективного, відносно швидкого та економічно вигідного результату лікування.

Ключові слова: урогенітальний кандидоз, вагінальний кандидоз, системний кандидоз, рецидивний кандидоз, ФУНГОЛОН (флуконазол).

PECULIAR PROPERTIES OF CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF VARIOUS FORMS UROGENITAL CANDIDIASIS

S.S. Leush, G.F. Roshina, O.F. Poltavtceva, I.V. Macidonska, L.S. Tkach

Summary. The results of conducted investigations is testify to effective, quick and economically advantage results of treatment vaginal candidiasis and for prophylaxis generalized candidiasis by FUNGOLON against a background of using antibiotics.

Key words: urogenital candidiasis, vaginal candidiasis, generalized candidiasis, recurrence course of candidiasis, FUNGOLON (fluconazol).

Адрес для переписки:

Леуш Станислав Сергеевич
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Киевская медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, кафедра акушерства и гинекологии №1

Статья предоставлена представительством АТ «Балканфарма Холдинг» в Украине: 01034, Киев, ул. Ярослав Вал, 38

ВВЕДЕНИЕ

Вагинальные поражения дрожжеподобными грибами рода *Candida* — одна из наиболее частых причин обращения женщин к специалистам. По данным разных авторов, частота урогенитального кандидоза (УГК) в структуре инфекционной патологии нижнего отдела урогенитального тракта составляет от 26 до 40–45% [1–3, 6, 7].

Из более 100 видов грибов рода *Candida* наиболее часто встречаются [4, 5, 8]:

- *Candida albicans* — в 85–90% случаев;
- *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* — в 5–10% случаев;
- *Candida glabrata* — в 1–3% случаев.

Выделяют группы риска по возникновению УГК [2]:

- больные с патологией крови (железодефицитная анемия), эндокринные нарушения (сахарный диабет), туберкулез, тяжелые гнойные процессы;
- пациенты, которым проводят длительную терапию антибиотиками, иммунодепрессантами, гормонами;
- пациенты, которые подлежат облучению;

- дети с первичным иммунодефицитом и/или рожденные от больных кандидозом матерей и/или отцов, которые болеют хроническим генерализованным гранулематозным кандидозом;
- работники заводов по переработке фруктов, овощей, по производству антибиотиков, белково-витаминных концентратов и других биологически активных веществ.

При этом к провоцирующим факторам могут быть отнесены:

- антибиотикотерапия;
- применение пероральных контрацептивов — длительно либо с высоким содержанием эстрогенов;
- различные вагинальные спринцевания или применение спермицидов;
- сахарный диабет или неконтролируемые нарушения углеводного обмена;
- острая респираторная вирусная инфекция;
- инвазивные гинекологические манипуляции (введение ВМС, гистероскопия, МСГ);
- период беременности.

УГК у беременных выявляют в 2–3 раза чаще, чем у небеременных. Это обусловлено тем, что в период беременности происходит смена pH вагинальных выделений в более кислую сторону, связанная с гормональной перестройкой организма, что вызывает изменение клеточного иммунитета и нарушение активности лейкоцитов [1, 4].

Одной из основных особенностей течения УГК является способность соединения кандидозной инфекции с бактериальной условно-патогенной флорой, которая имеет достаточно высокую ферментативную и лизирующую активность, что способствует проникновению грибов рода *Candida* в ткани стенки вагины [1, 3, 4, 7].

Важная составляющая УГК — его способность к распространению, хроническому и рецидивирующему течению и развитию у грибов рода *Candida* резистентности к лекарственным препаратам. Объясняется это глубоким проникновением кандидозных грибов в клетки многослойного эпителия и образованием фагосом, в которых могут длительное время находиться и размножаться морфологически неизменные кандиды. При этом они защищены от действия медикаментозных средств [4, 7, 8].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выработала основные стандарты и принципы лечения [2], которые предъявляются к инфекциям, передающимся половым путем (ИППП) и условно-патогенной микрофлоре (УПМ), в частности УГК. Лечение подобных больных является частью более обширной программы действий, которая называется «ведение случая заболевания, передаваемого половым путем».

Стандарты и принципы лечения ВОЗ включают:

- правильно установленный диагноз;
- эффективное лечение;
- просвещение (снижение последующего риска заражения), в том числе пропаганда использования презервативов;
- выявление половых партнеров и их лечение;
- клиническое наблюдение, в том числе необходимые контрольные исследования.

Таким образом, проводимое лечение приводит не только к этиологическому выздоровлению и ограничению распространения инфекции, но и предупреждает рецидив заболевания, а также предусматривает лечение половых партнеров.

Лечение ИППП и заболеваний, вызванных УПМ, проводят с использованием антибактериальных препаратов, требования к которым очень высоки. Во-первых, неудачи в лечении распространенных социально опасных заболеваний неприемлемы. Во-вторых, лечение должно быть эффективным независимо от того, где оно проводится — в центральном или периферическом лечебном учреждении. ВОЗ разработаны специальные требования, которым должны отвечать препараты, используемые для лечения таких больных:

- эффективность — не менее 95%;

- доступная цена;
- хорошая переносимость;
- низкая токсичность;
- возможность однократного применения;
- пероральный прием;
- возможность назначения в период беременности;
- возможность назначения препарата в любом лечебном учреждении (центральном или периферическом);
- медленное развитие резистентности микроорганизмов к лекарственным препаратам.

Варианты клинического течения УГК:

1. Бессимптомное носительство — *Candida spp.* отмечают у 15–20% небеременных женщин репродуктивного и перименопаузального возраста.

Бессимптомное течение — отсутствие клинических проявлений заболевания, в вагинальном секрете доминируют лактобациллы и присутствуют *Candida spp.* в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл).

2. Истинный кандидоз — *Candida spp.* являются моновозбудителем, вызывают клинически выраженную картину вагинального кандидоза, при этом в вагинальном биоценозе присутствуют *Candida spp.* и лактобациллы в высоком титре (10^4 и 10^6 КОЕ/мл соответственно). Кратковременные эпизоды УГК легко поддаются излечению.

3. Рецидивы УГК (5–25% пациенток) обусловлены особенностями макроорганизма и характеристиками возбудителя.

В последние годы все чаще отмечается длительное течение и встречаются рецидивирующие формы кандидоза. Вагинальный кандидоз — это та форма УГК, которая поражает женщин репродуктивного возраста, в период пре- и постменопаузы, а также детей.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика УГК основана на учете жалоб пациентки, данных клинического обследования и результатов специальных лабораторных методов исследования.

Методы лабораторной диагностики:

1. Микроскопия и культуральный метод.
2. Определение видовой принадлежности штаммов грибов с использованием тест-систем («bioMérieux», Франция).

Микроскопию мазков выполняли в нативных и окрашенных по Граму препаратах. С помощью культурального метода определяли степень колонизации влагалища (число колоний выражали в КОЕ/мл) с целью исключения возможного носительства и бессимптомной колонизации влагалища.

Клинические проявления в зависимости от видовой принадлежности *Candida spp.*:

Candida albicans:

- жалобы на зуд, жжение, дизурию;

- выраженные творожистые выделения из влагалища;
- выраженные проявления гиперемии и отека слизистой оболочки влагалища, поражение кожи крупных складок (перианальная область и бедра);
- часто наличие цервицита и эктопии шейки матки;
- частое сочетание с *C. trachomatis*.

***Candida parapsilosis*:**

- жалобы на незначительный дискомфорт в области наружных половых органов;
- скудные прозрачные выделения из влагалища;
- слабая воспалительная реакция со стороны слизистой оболочки влагалища, отсутствие поражений кожи крупных складок;
- отсутствие цервицита и эктопии шейки матки.

***Candida glabrata*:**

- жалобы на незначительные жжение и дизурию;
- скудные прозрачные выделения из влагалища;
- слабая воспалительная реакция со стороны слизистой оболочки влагалища;
- поражение кожи крупных складок в редких случаях;
- редко — цервицит и эктопия шейки матки;
- частое сочетание с бактериальным вагинозом.

Учет клинических проявлений помогает правильно применять те или иные фармакологические препараты, т.к., по данным литературы [1, 6–8], *Candida albicans* практически никогда не обладает устойчивостью к действию азолов, у *Candida glabrata* устойчивость к флуконазолу формируется чаще всего во время лечения, а *Candida parapsilosis* высокочувствительны к флуконазолу и некоторым другим азоловым препаратам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 109 пациенток с установленным диагнозом УГК, которые находились на лечении в ДКБ №1 г. Киева и обратились на консультацию к сотрудникам кафедры акушерства и гинекологии №1 КМАПО им. П.Л. Шупика. Отдельную группу составили 26 пациенток после оперативного лечения гинекологической патологии, которым проводили профилактику системного кандидоза на фоне лечения антибиотиками.

При определении видового состава грибов рода *Candida* установлено: *Candida albicans* выявлены у 95 (87,1%) больных, *Candida parapsilosis* — у 14 (12,8%) больных и *Candida glabrata* — у 1 (0,1%).

Характеристика течения УГК

Первичный острый УГК диагностирован у 6 (5,5%) больных, рецидивирующий УГК — у 58 (53,2%). Частые рецидивы УГК (4 эпизода в год и более) отмечены у 45 (41,3%) больных. Отдельную группу составили 25 пациенток после оперативного лечения гинекологической патологии, у которых отсутствовали клинико-лабораторные

данные УГК и которым проводили профилактику системного кандидоза на фоне лечения антибиотиками.

По мнению многих исследователей [2–5, 7, 8], в число препаратов первого ряда при лечении инфекции рода *Candida* входит флуконазол, относящийся к классу триазольных соединений. Механизм действия препарата связан с тем, что азол азольного кольца связывается с генной частью грибкового кольца фермента цитохрома P450 ланостерина 14-диметилазы, нарушая проницаемость мембраны клеточной стенки гриба. Флуконазол угнетает биосинтез стеролов мембраны грибов, связывает ферментативный синтез эргостерола, что приводит к повреждению мембраны и гибели клетки гриба.

В исследованиях мы использовали препарат АТ «Балканфарма Холдинг» ФУНГОЛОН (действующее вещество — флуконазол), капсулы по 50 мг и по 100 мг.

В отличие от других антимикотических препаратов ФУНГОЛОН:

- избирательно действует на клетку гриба;
- не оказывает влияния на метаболизм гормонов;
- не изменяет концентрацию стероидов в крови у женщин;
- исключает развитие побочных реакций (гинекомастию, гипокалиемию).

Фармакокинетика ФУНГОЛОНА:

1. Биодоступность — 95%.
2. При приеме внутрь концентрация в крови достигает 90% от таковой при парентеральном введении.
3. Максимальная концентрация в крови через 2 ч после приема 150 мг составляет 2,44–3,58 мг/л.
4. Выделяется из организма почками, метаболиты в периферической крови не обнаруживаются.
5. Хорошее проникновение в различные ткани и органы: уже после приема первой однократной дозы ФУНГОЛОНА в тканях стенки влагалища достигается и поддерживается на протяжении 3 дней концентрация, превышающая минимальную подавляющую концентрацию для *Candida spp*.
6. Период полувыведения — 30 ч (возможность применения в однократной дозе).

До настоящего времени вопрос о половом пути передачи инфекции и обязательном лечении полового партнера остается предметом широкой дискуссии [1–4, 6].

У половых партнеров пациенток с рецидивирующим УГК грибы рода *Candida* определяли в 30–40% случаев в полости рта, в 26–30% — на слизистой оболочке полового члена, в 15% — в эякуляте.

Многие авторы [1, 2, 4, 7, 8] полагают, что лечение половых партнеров обязательно в следующих случаях:

- при возникновении острого вагинального кандидоза непосредственно после полового контакта;

- при лечении рецидивирующего (особенно часто рецидивирующего) УГК;
- при хроническом генерализованном гранулематозном кандидозе у мужчин.

Необходимо также акцентировать внимание пациентов на отказе от половых контактов на период лечения и вплоть до момента лабораторного подтверждения излеченности процесса.

Исходя из особенностей клинического течения, длительности УГК и свойств противогрибкового препарата ФУНГОЛОН, у пациенток сформированных групп использовали различные схемы лечения.

Первичный острый УГК:

СХЕМА №1:

- однократный пероральный прием ФУНГОЛОНА в дозе 150 мг;
- лечение полового партнера — однократный прием ФУНГОЛОНА в дозе 150 мг;
- исключение половых контактов сроком на 1 нед;
- повторение однократного перорального приема ФУНГОЛОНА в дозе 100 мг в первые дни очередной менструации.

СХЕМА №2 (лечение в течение недели):

- в первый день — однократный пероральный прием ФУНГОЛОНА в дозе 100 мг;
- последующие 6 дней — 50 мг однократно;
- лечение полового партнера по такой же схеме.

Рецидивирующий УГК

(лечение в течение недели):

- в первый день — однократный пероральный прием ФУНГОЛОНА в дозе 100 мг;
- последующие 6 дней — 50 мг однократно;
- лечение полового партнера по такой же схеме.

Частые рецидивы УГК (4 эпизода в год и более):

- первоначальная доза — ФУНГОЛОН по 150 мг каждые три дня (всего 3 дозы);
- поддерживающая доза — ФУНГОЛОН по 100 мг 1 раз в неделю в течение 3 мес;
- обязательное лечение полового партнера — по схеме;
- длительность наблюдения — в течение 6 мес.

Назначение с профилактической целью при приеме антибиотиков:

- первый день — 100 мг ФУНГОЛОНА однократно;
- последующие 6 дней — по 50 мг ФУНГОЛОНА однократно.

Микробиологический контроль после лечения:

через 7–10 дней после завершения лечения.

Учетная эффективность лечения препаратом ФУНГОЛОН:

- при первичном остром УГК — 90,9%;
- при рецидивирующем УГК — 70,6–81,8% (в зависимости от методики лечения);
- при назначении с профилактической целью на фоне применения антибиотиков эпизоды УГК не отмечены.

Непереносимость или побочные явления при лечении УГК препаратом ФУНГОЛОН и при назначении его с профилактической целью на фоне применения антибиотиков не зарегистрированы.

ВЫВОДЫ

Наблюдения, которые были сделаны во время исследования и применения препарата ФУНГОЛОН, продемонстрировали высокую эффективность препарата ФУНГОЛОН при лечении больных с УГК и в профилактике системного кандидоза на фоне использования антибиотиков. Препарат ФУНГОЛОН по эффективности действия сравним с оригинальным препаратом и его можно отнести к классу экономически выгодных для пациента препаратов.

Учитывая высокую эффективность, низкую токсичность, быстрое устранение симптомов, удобство применения, а также доступную цену, препарат ФУНГОЛОН можно рекомендовать для лечения больных с различными формами УГК и назначения с профилактической целью на фоне применения антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акоюн Т.Э. (1996) Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз (диагностика и лечение). Дисс. канд. мед. наук, М., 141 с.
2. Аковбян В.А. (2001) Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций. В кн.: Основные принципы и национальные стандарты лечения наиболее распространенных ИППП. Требования ВОЗ. Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов 1999–2000 гг., с. 8–10.
3. Анкирская А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. (1998) РМЖ, 6(5): 72–79.
4. Кира Е.Ф. (2001) Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций. В кн.: Инфекции и репродуктивное здоровье. Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов 1999–2000 гг., с. 22–25.
5. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. (2002) Современные представления о вагинальном кандидозе. Репродуктивное здоровье женщины, 1(10): 56–60.
6. Perry C., Whitinton R., Mc Tavish D. (1995) Drugs, 49(6): 994–1006.
7. Porozanova V., Bozanova S. (2000) Arsh. Ginecol., 39(2): 54–55.
8. Sharon I., Hiller Z. (1998) New J. Fam. Physician, 57(12): 72–79.