

© А. М. Савичева<sup>1</sup>,  
З. М. Мартикайнен<sup>1</sup>,  
Е. И. Абашова<sup>1</sup>, Н. Е. Воробьева<sup>1</sup>,  
О. В. Кириленко<sup>2</sup>, Л. В. Меркулова<sup>2</sup>,  
Е. В. Соколовский<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Медицинский центр «Ювента»,  
Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова

## РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ: ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЛЮКОНАЗОЛА

■ В статье приведены данные по исследованию эффективности флюконазола при лечении рецидивирующего урогенитального кандидоза у небеременных женщин репродуктивного возраста. Исследована эффективность препарата микофлюкан в сравнении с оригинальным противогрибковым препаратом дифлюкан. Проведен мониторинг элиминации дрожжеподобных грибов на 10–14 день лечения, на 1-й, 4-й месяцы лечения и на 7-й, 9-й и 12-й месяцы после лечения.

Исследование показало, что при рецидивирующем урогенитальном кандидозе самым частым возбудителем являются *C. albicans*. В ходе лечения пациенток с рецидивирующим урогенитальным кандидозом с использованием как микофлюкана, так и дифлюкана, клиническая, микроскопическая и бактериологическая картина элиминации дрожжеподобных грибов происходила одинаково. Дрожжеподобные грибы не определялись у 84,6 % пациенток уже на 10-й день от начала терапии и у большинства женщин спустя 9–12 месяцев.

Отмечено, что микофлюкан не уступает по эффективности терапии рецидивирующего урогенитального кандидоза оригинальному препарату дифлюкану и может быть использован в лечении этого заболевания в дозе 150 мг per os 2 раза с интервалом в 2 дня, далее по 150 мг в течение 6 месяцев.

■ **Ключевые слова:** рецидивирующий урогенитальный кандидоз; лечение; флюконазол; микофлюкан; дифлюкан

Урогенитальный кандидоз — это поражение слизистых оболочек урогенитального тракта (вульвы, влагалища, уретры) дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Кандидоз не является ИППП, но может свидетельствовать об изменениях иммунного и/или гормонального статуса.

Кандидозное поражение слизистой влагалища — кандидозный вагинит — является распространенным заболеванием женщин репродуктивного возраста. Около 70 % всех женщин в своей жизни хотя бы один раз перенесли эту инфекцию. У 40–50 % женщин бывают повторные эпизоды болезни, а у 5 % развивается хронический рецидивирующий кандидоз. Наряду с клинически выраженным заболеванием существует бессимптомная колонизация влагалища дрожжеподобными грибами. Следует подчеркнуть, что около 20 % здоровых женщин являются носителями дрожжеподобных грибов во влагалище, что не требует лечения [1–4, 8, 11].

При исследовании вагинального отделяемого наиболее часто выделяют *Candida albicans* (около 90 %), значительно реже — другие виды этого рода: *C. tropicalis*, *C. kefir*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. lambica*. В последние годы *C. glabrata* описан как опасный возбудитель внутрибольничных инфекций [5].

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* широко распространены в природе. У людей они часто контаминируют кожные покровы и слизистые оболочки.

Факторами риска развития рецидивирующего урогенитального кандидоза могут быть неконтролируемый сахарный диабет, другие эндокринопатии, иммуносупрессия, кортикостероидная терапия, ВИЧ-инфекция, длительная антибактериальная терапия и, как следствие, нарушение нормального микробиоценоза полостей. Важную роль играют генетические факторы предрасположенности, наследственность, а также частые спринцевания влагалища, многочисленные незащищенные половые контакты, оргенитальный секс.

Согласно МКБ-Х пересмотра 2007 г. выделяют:

- В37 Кандидоз.
- В37.3 Кандидоз вульвы и вагины.
- В37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций.

Таблица 1

## Классификация вульвовагинального кандидоза (CDC, 2002)

| Неосложненный   | Осложненный   |
|---|---|
| Спорадический<br>С легкими или умеренно тяжелыми симптомами<br>Вызванный <i>Candida albicans</i><br>У иммунокомпетентных женщин | Рецидивирующий<br>С тяжелым течением<br>Вызванный не <i>Candida albicans</i><br>У женщин с диабетом, у ослабленных больных,<br>с иммуносупрессией, у беременных |

По рекомендациям CDC (2002), кандидоз подразделяют на неосложненный и осложненный. Эта классификация представлена в таблице 1.

**Клиническая картина**

Кандидозный вульвовагинит характеризуется образованием на гиперемированной слизистой оболочке вульвы и влагалища беловатого налета. Появляются характерные крошковатые «творожистые» белые выделения. Больных беспокоит мучительный зуд и жжение. Возможно жжение вульвы при мочеиспускании и болезненность при половом контакте. Поражение вульвы и влагалища дрожжеподобными грибами нередко может рецидивировать. При хронически рецидивирующем заболевании часто наблюдается обострение перед началом менструации.

**Диагностика**

В диагностике неосложненного урогенитального кандидозного вульвовагинита обращают внимание на жалобы пациенток на зуд в области вульвы, выделения белого цвета, жжение, диспареунию. При осмотре в зеркалах обращают внимание на наличие клинических проявлений воспаления вульвы и влагалища. Следует отметить, что рН вагинального отделяемого менее 4,5.

Для диагностики урогенитальной кандидозной инфекции применяют микроскопические методы, культуральные методы с выделением дрожжеподобных грибов, идентификацией кандид до вида, проведением теста с определением чувствительности кандид к антимикотическим препаратам, молекулярно-биологические методы (ПЦР) выявления *Candida albicans*.

Материалом для исследования служат отделяемое влагалища, цервикального канала, уретры, а также моча. Необходимо помнить о возможности быстрого размножения гриба и начинать исследование как можно скорее после асептического взятия материала. Для взятия материала используется вагинальный тампон или инокуляционная петля в 10 мкл. Берется отделяемое из влагалищного свода и боковых стенок влагалища. Для микроскопического исследования материал помещается на два предметных стекла, для культуральной диагностики — в специальную транспортную среду.

Микроскопический метод — предпочтительный для постановки диагноза урогенитального кандидоза, поскольку у 20 % здоровых женщин во влагалище присутствуют кандиды, которые также вырастут при посеве, что даст основание для необоснованного диагноза кандидоза влагалища. Для микроскопии используют неокрашенные препараты, а также препараты, окрашенные по Граму, по Романовскому–Гимзе, метиленовым синим. В основе диагноза лежит обнаружение элементов гриба: единичных почкующихся клеток, псевдомицелия, других морфологических структур (бластоконидии, псевдогифы).

Культуральный метод необходим при хроническом рецидивирующем течении заболевания, для идентификации дрожжеподобных грибов (особенно для выявления видов, не относящихся к *Candida albicans*), при изучении действия лекарственных противомикотических препаратов, при атипичном течении заболевания, когда исключены другие возможные возбудители.

Кандиды хорошо растут на питательных средах, в том числе на кровяном агаре, сусло-агаре, картофельном агаре, среде Сабуро с глюкозой или мальтозой. Колонии кандид влажные, кремового цвета, выпуклые, блестящие или матовые. Виды кандид различают по ассимиляции углеводов как единственного источника питания и по ферментации углеводов с образованием кислоты и в ряде случаев кислоты и газа. В таблице 2 показана способность разных видов кандид ферментировать углеводы.

Решение о значимости обнаруженных дрожжеподобных грибов принимает клиницист.

Для культуральной диагностики производят посев клинического материала на 2–3 среды (кровяной агар, сусло-агар, жидкую и плотную среды Сабуро, импортные среды разных производителей). Инкубируют при температуре +37 °С, так как в отличие от патогенных для человека грибов этот режим для сапрофитов неблагоприятен.

Оценивают полуколичественно рост на агаровых средах и отвивают чистые культуры для последующей идентификации. На рисовый агар делают разреженный посев (разведения или посев петлей штрихом для получения роста изолированных колоний). Поверх посева накладывают пок-

ровное стекло, оставляют культуру на 18–48 часов при комнатной температуре, после чего микроскопируют в фазовом контрасте микроскопа или при опущенном конденсоре. Оценивают форму псевдогифов и расположение псевдоконидий вдоль псевдогифов.

Для быстрого определения *C. albicans* делают посев в капилляре на среду с лошадиной или телячьей эмбриональной сывороткой. Уже через 2 часа инкубации этот вид кандид (самый частый) дает росток псевдогифа («ростовая трубка»).

При необходимости дальнейшей точной идентификации используют наборы углеводов для проверки их утилизации и ферментации. В настоящее время выпускаются диагностические наборы как для компьютерного, так и визуального учета результатов ферментации углеводов.

Молекулярно-биологические методы (ПЦР) — выявление ДНК определенного вида дрожжеподобных грибов (например, *Candida albicans*). Высокочувствительны и специфичны. Имеют ограничения из-за возможного присутствия дрожжеподобных грибов в норме. Следует под-

черкнуть, что ПЦР для диагностики урогенитального кандидоза следует применять с осторожностью. Положительный результат исследования на наличие *C. albicans*, полученный методом ПЦР, может свидетельствовать только лишь о колонизации влагалища этими грибами и не является свидетельством наличия кандидоза.

Методы прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) — имеют ограничения вследствие большого количества ложноположительных результатов.

Серологические методы — не используются из-за низкой иммуногенности дрожжеподобных грибов.

### Лечение

Для назначения рационального лечения необходимо учитывать клиническую форму кандидоза, его распространенность и выявленные предрасполагающие факторы (общие и местные). В таблице 3 представлен алгоритм ведения пациенток с урогенитальным кандидозом [9]. При наличии явных клинических проявлений этого

Таблица 2

#### Способность разных видов кандид ферментировать углеводы и мочевины

| Виды гриба               | Ферментация (КГ) углеводов |          |          |         |           |           | Ферментация мочевины |
|--------------------------|----------------------------|----------|----------|---------|-----------|-----------|----------------------|
|                          | глюкоза                    | мальтоза | сахароза | лактоза | галактоза | трегалоза |                      |
| <i>C. albicans</i>       | +                          | +        | –        | –       | +         | +         | –                    |
| <i>C. guilliermondii</i> | +                          | –        | +        | –       | +         | +         | –                    |
| <i>C. krusei</i>         | +                          | –        | –        | –       | –         | –         | +                    |
| <i>C. parapsilosis</i>   | +                          | –        | –        | –       | –         | –         | –                    |
| <i>C. tropicalis</i>     | +                          | +        | +        | –       | +         | +         | –                    |
| <i>C. torulopsis</i>     | +                          | –        | –        | –       | –         | –         | –                    |

Таблица 3

#### Алгоритм ведения пациенток с кандидозным вульвовагинитом (Morse S. A. et al., 2003) [9]

| Клинический диагноз: жалобы, клинические проявления, рН, прямая микроскопия  |  |  |
|--|--|--|
| Установлен диагноз   |  | Не установлен диагноз  |
| Осложненное течение  | Не осложненное течение   | Провести лабораторное исследование                                     |
| 1. Тяжелый кандидоз<br>2. Кандидоз с тяжелыми соматическими заболеваниями<br>3. Рецидивирующий кандидоз<br>4. Кандидоз, вызванный не <i>Candida albicans</i> | Выбор препаратов местного применения (вагинальные свечи, таблетки, мази) | 1. Посев на дрожжеподобные грибы                                       |
| При тяжелом течении — длительные курсы терапии местно или внутрь (14 дней)   | Короткий курс терапии  | 2. ПЦР   |
| При рецидивирующем кандидозе — терапевтический и поддерживающий курс лечения не менее 6 месяцев  | –  | 3. Провести эмпирическую терапию — флюконазол внутрь 150 мг однократно |
| При кандидозе, вызванном не <i>Candida albicans</i> , назначение препаратов, содержащих азола, борную кислоту, нистатин                                      | –  | –  |

заболевания лечение может быть назначено без дополнительного лабораторного обследования. В случае рецидивирования процесса необходимо проведение лабораторного исследования с определением чувствительности кандид к антимикотическим препаратам. Необходимо установить — это неосложненный кандидоз или осложненный кандидоз.

Принципы лечения вульвовагинального кандидоза должны быть следующие: эрадикация возбудителя, устранение факторов риска, устранение факторов аллергизации, укрепление неспецифической иммунологической реактивности организма.

При поверхностном кандидозе гениталий и перигенитальной области следует выяснить степень обсемененности дрожжами рода *Candida* желудочно-кишечного тракта. При массивной колонизации желудочно-кишечного тракта грибами рода *Candida* целесообразно назначение препаратов для подавления их роста (натамицина, леворина, нистатина и др.).

При остром кандидозном вульвовагините противогрибковые производные азола (изконазол, эконазол и др.) и полиеновые антибиотики (натамицин) чаще применяют наружно в соответствующих формах: свечах, вагинальных шариках, вагинальных таблетках и креме со специальным аппликатором.

Общую противокандидозную терапию назначают больным с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, а также при кандидозе, возникшем на фоне лечения антибактериальными препаратами, глюкокортикоидами и цитостатиками, декомпенсированного сахарного диабета, онкологического заболевания, болезни крови, ВИЧ-инфекции и др. Рекомендуют азольные производные, которые хорошо всасываются из кишечника в системный кровоток. Флюконазол (дифлюкан, микофлюкан) назначают по 50 мг ежедневно или по 150 мг один раз в неделю в течение 2–4 недель; итраконазол (оругнал) — по 100 мг один раз в сутки в течение 15 дней; кетоконазол (низорал) — по 200 мг (1 таблетка) один раз в сутки в течение 2–3 недель. Известные противогрибковые антибиотики полиенового ряда (нистатин, натамицин, леворин) практически нерастворимы в воде, поэтому плохо всасываются из кишечника [6, 7, 10, 12].

При рецидивирующем кандидозном вульвовагините кроме выявления способствующих факторов (сахарный диабет, патологически протекающая беременность, ожирение, гормональная контрацепция и др.) назначают флюконазол в дозе 150 мг однократно раз в месяц.

Согласно рекомендациям CDC (2002), при рецидивирующем кандидозном вульвовагините ис-

пользуется более длительный курс интенсивной терапии с применением флюконазола — 150 мг перорально с повторным приемом этой же дозы через 3 дня. Кроме того, рекомендуется местная терапия 10–14 дней. Также при рецидивирующем кандидозном вульвовагините рекомендуется проведение поддерживающей терапии в течение 6 месяцев. При этом оговаривается, что у 30–40 % женщин возникают рецидивы при прекращении поддерживающей терапии.

В настоящее время на отечественном рынке появились разные препараты, содержащие флюконазол. Важно выявить эффективность и переносимость препаратов-генериков в сравнении с оригинальным фармацевтическим препаратом.

Мы провели исследование по оценке эффективности действия препарата микофлюкан в сравнении с оригинальным противогрибковым препаратом дифлюкан при лечении рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у небеременных женщин репродуктивного возраста.

Дифлюкан (Пфайзер, США) — противогрибковое триазольное средство, селективный ингибитор синтеза стеролов в клетке грибов — содержит 150 мг флюконазола. Микофлюкан (Д-р Редди'с, Индия) — триазольное противогрибковое средство, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке гриба, содержит 150 мг флюконазола. По составу оба препарата содержат одинаковое количество флюконазола.

**Материалами** для исследования служили отделяемое влагалища и цервикального канала.

**Методы исследования** были следующие:

- Микроскопический — обнаружение дрожжевых клеток и псевдомицелия дрожжеподобных грибов.
- Культуральный — выделение и идентификация *Candida* spp. на питательной среде CandiSelect4 (BioRad, USA).
- Определение чувствительности дрожжеподобных грибов к антимикотикам Fungitest (BioRad, USA): 5 фторцитозин, амфотерицин В, миконазол, кетоконазол, итраконазол, флюконазол.

В исследование были включены пациентки с рецидивирующим урогенитальным кандидозным вульвовагинитом, у которых были выделены дрожжеподобные грибы, чувствительные к флюконазолу *in vitro*. При обращении все пациентки жаловались на зуд в области половых органов, 80,6 % пациенток предъявляли жалобы на жжение при мочеиспускании, 96,7 % — на творожистые выделения из половых путей, 58 % — на нарушение мочеиспускания, 16,1 % отмечали диспареунию. При клиническом осмотре в зеркалах у 96,7 % женщин отмечалась гиперемия слизистой влагалища, у 83,8 % — отек слизистой влагалища-



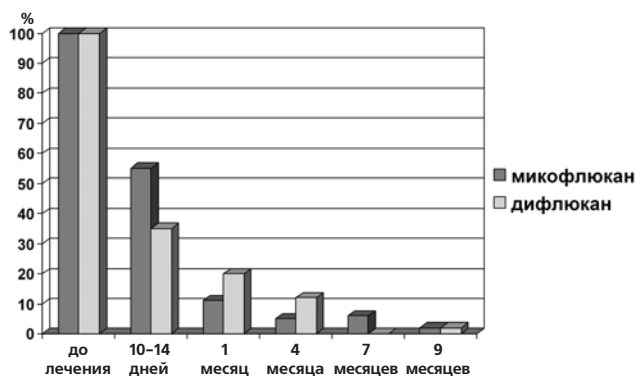


Рис. 1. Динамика клинической симптоматики на фоне и после лечения урогенитального кандидоза с использованием микофлюкана и дифлюкана

ща, у 96,7 % отмечены выделения из влагалища, у 54,8 % — зафиксированы экскориации в области влагалища и/или вульвы.

Методом случайной выборки пациенткам назначался микофлюкан или дифлюкан внутрь по 150 мг однократно на 1-й и 4-й день, далее по 150 мг однократно в первый день менструального цикла в течение 6 циклов (месяцев).

Были сформированы две группы. В 1-ю группу вошли 32 женщины, получавшие в качестве противокандидозной терапии микофлюкан, во 2-ю группу — 31 женщина, получавшая дифлюкан. Практически у всех женщин были выделены *Candida albicans*. У одной пациентки из 2-й группы были обнаружены *Candida krusei*.

Контрольное клиническое и микробиологическое исследование проведено на 10–14 день лечения, на 1-й, 4-й месяцы лечения и на 7-й, 9-й и 12-й месяцы после лечения.

На рисунке 1 представлена динамика клинической симптоматики при установленном диагнозе рецидивирующего урогенитального кандидоза и лечении микофлюканом и дифлюканом. Клиническая симптоматика исчезала на фоне терапии и после лечения как микофлюканом, так и дифлюканом практически одинаково.

На рисунке 2 представлены данные по элиминации *Candida* по данным микроскопического исследования, на рисунке 3 по элиминации дрожжеподобных грибов, выявляемых культуральным методом. Динамика элиминации дрожжеподобных грибов как при использовании микофлюкана, так и при использовании дифлюкана была одинаковой.

Все пациентки хорошо переносили применение как микофлюкана, так и дифлюкана.

На фоне терапии выполнялись контрольные исследования с определением чувствительности кандид к антимикотическим препаратам. Через 1 месяц у 1 пациентки при лечении микофлюканом были выделены *C. albicans*, устойчивые к флюконазолу. Через 10–14 дней — у 1 пациентки на фоне лечения

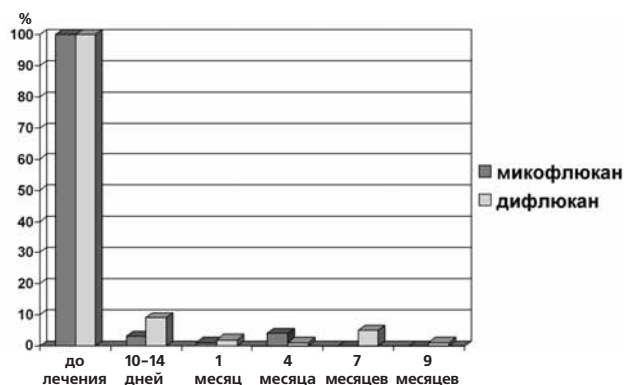


Рис. 2. Динамика элиминации *Candida* при лечении кандидозного вульвовагинита микофлюканом и дифлюканом, по данным микроскопического исследования

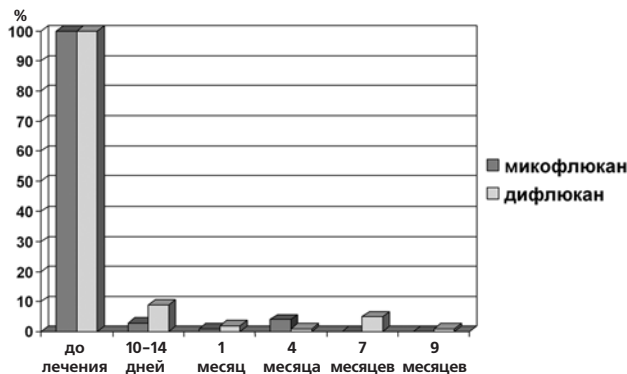


Рис. 3. Частота выявления грибов рода *Candida*, определяемая культуральным методом, при проведении лечения кандидозного вульвовагинита микофлюканом и дифлюканом

дифлюканом также выделены *C. albicans*, устойчивые к флюконазолу. Лечение было продолжено, и в следующие сроки *C. albicans* не выделялись. Т. е. при лечении препаратами, содержащими флюконазол, даже при появлении штаммов кандид, устойчивых к этим препаратам, лечение может быть эффективным. Вероятно, с приобретением устойчивости кандиды теряют свою вирулентность.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что при рецидивирующем урогенитальном кандидозе самым частым возбудителем являются *C. albicans*. В ходе лечения пациенток с рецидивирующим урогенитальным кандидозом с использованием как микофлюкана, так и дифлюкана клиническая, микроскопическая и бактериологическая картина элиминации дрожжеподобных грибов происходила одинаково. Дрожжеподобные грибы не определялись у 84,6 % пациенток уже на 10-й день от начала терапии и у большинства женщин спустя 9–12 месяцев.

Микофлюкан не уступает по эффективности терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза оригинальному препарату дифлюкану и может быть использован в лечении этого заболевания в дозе 150 мг *per os* 2 раза с интервалом в 2 дня, далее по 150 мг в течение 6 месяцев.

## Литература

1. Гинекология от пубертата до постменопаузы / Айламазян Э. К., Потин В. В., Тарасова М. А. [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна. — М.: Медпресс-Информ, 2006. — 491 с.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. — М.: Медпресс-информ, 2007. — 464 с.
3. Инфекции, передаваемые половым путем: руководство для врачей / Соколовский Е. В., Савичева А. М., Домейка М., Айламазян Э. К., Беляева Т. В. — М.: Медпресс-Информ, 2006. — 256 с.
4. Прилепская В. Н. Генитальный кандидоз. Современные подходы к лечению / Прилепская В. Н. // Акуш. и гин. — 1996. — № 6. — С. 27–30.
5. Савичева А. М. Диагностика и лечение урогенитального кандидоза / Савичева А. М. // Трудный пациент. — 2006. — № 9. — С. 28–32.
6. Canadian STD Guidelines. — Ottawa, 1998. — 239 p.
7. Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections. — Geneva: WHO, 2001. — 79 p.
8. Monif G. R. G. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology / Monif G. R. G., Baker D. A. — 5th ed. — London: Parthenon Publishing Group, 2004. — 723 p.
9. Morse S. A. Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS / Morse S. A., Ballard R. C., Holmes K. K., Moreland A. A. — 3-rd ed. — N.-Y., 2003. — 408 p.
10. Radcliffe K. European STD Guidelines / Radcliffe K. // International Journal of STD AIDS. — 2001. — Vol. 12, Suppl. 3. — 107 p.
11. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. — Geneva: WHO, 2005. — 186 p.
12. UK National Guidelines on Sexually Transmitted Infections and Closely Related Conditions // STI. — 1999. — Vol. 75, Suppl. 1. — 89 p.

Статья представлена М. И. Яролинской  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,  
Санкт-Петербург

#### RECURRENT GENITOURINARY CANDIDIASIS: TREATMENT WITH FLUCONAZOLE

Savicheva A. M., Martikainen Z. M., Abashova E. I., Vorobyova N. E., Kirilenko O. V., Merkulova L. V., Sokolovsky E. V.

■ **Summary:** The aim of the present work was to investigate the efficiency of fluconazole against recurrent genitourinary candidiasis in non-pregnant women of reproductive age. The antimycotic efficiency of mycoflucan was compared to that of the original antimycotic agent diflucan. The eradication of *Candida* was monitored at days 10–14 of treatment, at months 1 and 4 of treatment, and in 7,9 and 12 after treatment.

The results of the present study indicate that the most frequent cause of recurrent genitourinary candidiasis is *C. albicans*. We did not observe any significant difference between the two antifungal drugs in the rate of clinical and microbiological elimination of yeasts. *Candida* was not detected in 84,6 % of the patients at day 10 of treatment and afterwards, and in most of the women — in 9–12 months after treatment.

It was concluded that mycoflucan was at least as effective as original antimycotic agent diflucan for treatment of recurrent genitourinary candidiasis and can be used *per os* in a dose of 150 mg twice with the interval of 2 days, then 150 mg once a month during 6 months.

■ **Key words:** recurrent genitourinary candidiasis; treatment; fluconazole; mycoflucan; diflucan