

УДК 618.2+616.992.282-08

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА
В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ**А.Л. Попова¹, С.А. Дворянский², Н.В. Яговкина²,¹КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»,²ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»*Попова Алена Леонидовна – e-mail: asperin-86@mail.ru*

В статье изложены данные об эффективности терапии вульвовагинального кандидоза в третьем триместре беременности, а также оценка удовлетворенности терапией препаратами сертаконазол и миконазола нитрат+метронидазол.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, беременность, грибы рода *Candida*, сертаконазол, миконазола нитрат+метронидазол.

The article presents data on the effectiveness of treatment of vulvovaginal candidiasis in the third trimester of pregnancy and assessment of satisfaction with therapy drugs sertaconazole and miconazole nitrate+metronidazole.

Key words: vulvovaginal candidiasis, pregnancy, *Candida* species, Sertaconazole, Miconazole nitrate+Metronidazole.

Введение

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – одно из самых часто встречающихся инфекционных заболеваний при беременности [1–5]. Частота встречаемости в России колеблется от 30 до 45% и не имеет тенденции к снижению [2, 3]. Чаще инфекционный процесс возникает у первобеременных во второй половине гестации [6]. Этому способствует изменение pH влагалища, стимулирующее действие эстрогенов на рост грибов рода *Candida*, иммуносупрессивное действие прогестерона, увеличение адгезивной способности грибов, а также увеличение гликогена в эпителиоцитах влагалища [2, 5, 7]. Все это приводит к развитию остро-го инфекционного процесса, осложняющего течение бере-

менности [4, 6]. К возможным осложнениям грибкового кольпита относятся внутриутробное инфицирование плода, развитие плацентарной недостаточности, невынашивание беременности, синдром задержки развития плода (СЗРП), а также увеличение риска гнойно-септических инфекций и преждевременных родов [4, 6]. Основные возбудители ВВК – *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. lipolytica*, которые в разной степени чувствительны к антимикотической терапии [1, 2, 3, 4, 8, 9].

На фармацевтическом рынке представлено огромное количество противогрибковых препаратов с разным механизмом действия, и перед врачом акушером-гинекологом стоит нелегкий выбор в назначении наиболее безопасного,

эффективного, экономически выгодного и доступного противогрибкового препарата с широким спектром действий [7, 8, 9]. На сегодняшний день в связи с различной устойчивостью дрожжеподобных грибов к антимикотическим препаратам сравнение эффективности различных вариантов терапии является одной из актуальных задач в акушерстве, поскольку не весь спектр имеющихся противогрибковых препаратов возможно применить при беременности [10].

Целью исследования явилось изучение эффективности проводимого лечения ВВК у беременных женщин второй половины гестации (с 20 до 40 нед.) местной терапией препаратами сертаконазола и миконазола нитрата + метронидазола путем открытого сравнительного рандомизированного исследования.

Материал и методы

В соответствии с целью работы в исследование были включены 145 пациенток в возрасте $28,36 \pm 4,39$ года (от 19 до 40 лет). Включение пациенток в группы основывалось на принципе рандомизации с использованием таблицы случайных чисел. Группы были сопоставимы по социально-биологическим показателям, репродуктивной и менструальной функциям. Все обследованные пациентки находились на диспансерном наблюдении по беременности в консультативно-диагностическом отделении КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» и в женской консультации ГКБ № 7 г. Кирова.

В 1-ю группу (n=48) входили женщины с клиническими проявлениями ВВК, получавшие сертаконазол 300 мг однократно интравагинально. 2-я группа (n=47) включала беременных с ВВК, которые получали комбинированный препарат миконазола нитрат + метронидазол 750 мг + 200 мг интравагинально на 7 дней. 3-я группа включала 50 здоровых женщин (группа контроля).

Дизайн исследования предполагал три визита.

В первую явку женщинам провели гинекологический осмотр, общеклинические обследования, микроскопическое и бактериологическое исследования содержимого заднего свода влагалища. В обеих группах пациенток с ВВК было назначено исследуемое лечение.

Через 7 дней после лечения (2-й визит) проводили повторное обследование с гинекологическим осмотром, микроскопическим и бактериологическим исследованиями, а также с оценкой удовлетворенности терапией.

Взятие содержимого заднего свода влагалища при первом и повторном посещении пациентки производили с помощью стерильной транспортной среды Стюарта в полистироловой пробирке. Материал доставляли в лабораторию в кратчайшие сроки, не позднее чем через 2 часа после взятия пробы (интервал между взятием пробы и началом посева не превышал 4 часа, в промежутке между взятием пробы и посевом образец хранили при температуре +4°C), что соответствует стандартам микробиологического исследования.

Разведения патологического материала готовили в жидкой питательной среде (среда Сабуро) и затем высевали определенное количество материала (0,1 мл) на плотную питательную среду Сабуро-Глюкоза 2% агар (без добавок). Посевы выращивали в термостате (ТСВЛ-80) при температуре 30°C.

Также нами был разработан опросник удовлетворенности терапией для беременных с ВВК, отвечая на вопросы которого пациентки оценивали параметры эффективности терапии, удобство режима применения, возможные побочные эффекты и неприятные ощущения от применяемой терапии, а также приемлемость цены препарата в баллах по шкале от 1 до 5.

Для проверки достоверности отличий применялся критерий хи-квадрат в программе SPSS Statistics 20. У критерия хи-квадрат есть ограничения по применимости, если сравниваются малые доли (ожидаемые частоты должны быть меньше 5). Поэтому для двух групп, там, где эти ограничения выполнялись, приведена значимость отличий по точному критерию Фишера, у которого нет таких ограничений.

Результаты и их обсуждение

При первичном осмотре большинство женщин (75,8%) не предъявляли жалоб и проявления грибкового кольпита выявлялись нами при осмотре на зеркалах. После проведенной терапии вновь оценили жалобы в группах беременных с ВВК и провели контрольное бактериологическое исследование содержимого заднего свода влагалища для оценки эффективности лечения (таблица 1). Женщины были рандомизированы на две группы, которые не различались по жалобам.

ТАБЛИЦА 1.

Жалобы пациенток с вульвовагинальным кандидозом в III триместре беременности до и после проводимой терапии

Жалобы	1-я группа (n=48)				2-я группа (n=47)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зуд во влагалище	10	20,83	3*	6,25	10	21,28	2*	4,26
Жжение во влагалище	10	20,83	2*	4,17	10	21,28	1*	2,13
Зуд в области наружных половых органов	10	20,83	1*	2,08	10	21,28	1*	2,13
Жжение в области наружных половых органов	10	20,83	1*	2,08	10	21,28	1*	2,13
Патологические выделения	5	10,42	0*	0	5	10,64	0*	0
Дизурия	4	8,33	0*	0	3	6,38	0*	0
Диспареуния	1	2,08	0	0	1	2,13	0	0
Головная боль	0	0	0	0	0	0	1	2,13
Боли в животе	0	0	0	0	0	0	1	2,13

Примечание: * – $p \leq 0,05$ – различия внутри группы; # – $p \leq 0,05$ – различия между группами.

Терапия считалась эффективной при полном исчезновении всех симптомов заболевания, во всех остальных случаях лечение считалось неэффективным. Среди пациенток 1-й группы (n=48), получавших сертаконазол, после окончания терапии предъявляли жалобы на зуд во влагалище 3 (6,25%) женщины, на жжение во влагалище – 2 (4,7%), на зуд и жжение в области наружных половых органов по 1 (2,08%) беременной женщине. Во 2-й группе беременных женщин (n=47) в III триместре, получавших миконазола нитрат + метронидазол, 2 (4,26%) пациентки также предъявляли жалобы на зуд во влагалище, по 1 (2,13%) женщине соответственно на жжение во влагалище, зуд и жжение в области наружных половых органов, головную боль и боли в животе. Таким образом, по окончании

исследуемой терапии жалобы, характерные для проявлений ВВК, имелись у пациенток обеих групп без статистически достоверной разницы, и это можно было оценить как неэффективность терапии.

При микроскопическом исследовании у женщин с клиническими проявлениями ВВК в обеих группах до терапии были обнаружены споры и мицелий грибов рода *Candida*, высокое содержание грамположительных палочек (лактобактерий) и признаки воспалительного процесса с числом лейкоцитов 40 и более в поле зрения.

Мы провели микробиологическое исследование содержимого заднего свода влагалища у пациенток всех 3 групп для идентификации микроорганизмов, в том числе и видовой идентификации грибов *Candida*. Нами выявлено у женщин Кировской области изменение спектра возбудителей ВВК по сравнению с описанными в литературе. Так, по данным А.М. Савичевой и соавт. (2009) в России среди видов *C. nonalbicans* наиболее частым возбудителем выступает *C. glabrata*, на втором месте *C. tropicalis*, на третьем – *C. parapsilosis* [11]. Среди пациенток нашего лечебного учреждения чаще встречаются те виды грибов *C. nonalbicans*, которые в доступной нам литературе практически не ассоциируются с ВВК. Лидирующую позицию по частоте встречаемости среди возбудителей ВВК у женщин Кировской области занимает *C. glabrata*, что согласуется с данными других авторов. Однако на втором месте вместо *C. tropicalis* нами были выявлены грибы вида *C. lipolytica*, которые по данным литературы редко ассоциируются с ВВК и обладают высокой устойчивостью к большинству антимикотиков [12]. Третью позицию в ряду возбудителей ВВК занимает *C. intermedia*, которая, по данным S. Magill et al. (2006), подавляет рост других грибов рода *Candida* и рассматривается как один из источников разработки нового фунгицидного препарата [13]. *C. guilliermondii* и *C. membranifaciens* в литературе практически не ассоциируются с ВВК и выявляются у иммунодефицитных пациентов после протезирования клапанов [13]. Выявление нетипичной для ВВК флоры у наших пациенток связываем с увеличением резистентности грибов рода *C. nonalbicans* к антимикотическим препаратам и проявлением у них новых патогенных свойств.

По результатам бактериологического посева основной причиной острого ВВК в проведенном исследовании была *C. albicans* (60,3% в 1-й группе и 70% во 2-й группе) в высоко значимом титре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл), *Candida nonalbicans* в 1-й группе высевалась в 39,7%, во 2-й группе – в 30% случаев соответственно.

На основании данных культурального исследования содержимого заднего свода влагалища обе группы пациенток с ВВК и группа здоровых беременных до терапии достоверно ($p < 0,05$) различались по высеваемости *C. albicans* и *C. glabrata* в клинически значимых титрах ($\geq 10^4$ КОЕ/мл). Группы пациенток с ВВК по высеваемости *Candida nonalbicans* до терапии не различались (таблица 2).

На основании проведенного нами исследования можно сделать вывод об однородности сравниваемых групп пациенток с ВВК, что позволило оценить наше рандомизированное исследование как качественное.

ТАБЛИЦА 2.

Результаты микробиологического исследования содержимого заднего свода влагалища беременных женщин с вульвовагинальным кандидозом (группы 1 и 2) и здоровых беременных женщин в III триместре беременности до лечения

Виды микроорганизмов и их титр	1-я группа (n=48)		2-я группа (n=47)		3-я группа, контрольная (n=50)		Различия между группами (хи-квадрат)	Точный критерий Фишера
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Дрожжевые грибы								
<i>Candida albicans</i>								
Титр 10^2	1	2,08±2,06	2	4,26±2,95	0	0	0,816	
Титр 10^3	1	2,08±2,06	1	2,13±2,11	0	0	0,586	
Титр 10^4	1	2,08±2,06	1	2,13±2,11	0	0	0,586	
Титр 10^5	7	14,58±5,09	3	6,38±3,56	0	0	0,017*	1 и 3 0,005
Титр 10^6	20	41,67±7,12	6	12,77±4,87	1	2,0±1,98	<0,001*	2 и 3 0,11
Титр 10^7	8	16,67±5,38	12	25,53±6,36	0	0	0,001*	
Титр 10^8	0	0	17	36,17±7,01	0	0	<0,001*	
<i>Candida glabrata</i>								
Титр 10^2	1	2,08±2,06	0	0	1	2,0±1,98	0,615	
Титр 10^3	1	2,08±2,06	0	0	1	2,0±1,98	0,615	
Титр 10^4	0	0	3	6,38±3,56	0	0	0,041*	2 и 3 0,11
Титр 10^5	1	2,08±2,06	3	6,38±3,56	0	0	0,149	
Титр 10^6	5	10,42±4,41	3	6,38±3,56	0	0	0,074	
Титр 10^7	3	6,25±3,49	3	6,38±3,56	0	0	0,193	
Титр 10^8	2	4,17±2,89	1	2,13±2,11	0	0	0,35	
<i>Candida lipolytica</i>								
Титр 10^3	2	4,17±2,89	0	0	1	2,0±1,98	0,361	
Титр 10^4	2	4,17±2,89	0	0	0	0	0,129	
Титр 10^5	0	0	1	2,13±2,11	0	0	0,35	
Титр 10^6	2	4,17±2,89	0	0	0	0	0,129	
Титр 10^7	2	4,17±2,89	0	0	0	0	0,129	
<i>Candida intermedia</i>								
Титр 10^4	1	2,08±2,06	0	0	0	0	0,362	
Титр 10^5	0	0	1	2,13±2,11	0	0	0,35	
Титр 10^8	1	2,08±2,06	0	0	0	0	0,362	
<i>Candida tropicalis</i>								
Титр 10^3	0	0	0	0	1	2,0±1,98	0,384	
Титр 10^6	1	2,08±2,06	1	2,13±2,11	0	0	0,586	
<i>Candida membranifaciens</i>								
Титр 10^4	0	0	1	2,13±2,11	0	0	0,35	
Титр 10^6	1	2,08±2,06	1	2,13±2,11	0	0	0,586	
<i>Candida guilliermondii</i>								
Титр 10^4	1	2,08±2,06	1	2,13±2,11	0	0	0,586	

Примечание: * $p \leq 0,05$ – различия между группами до лечения.

Микробиологическую оценку эффективности терапии ВВК исследуемыми препаратами сертаконазола и миконазола нитрата + метронидазола у беременных 1-й и 2-й групп соответственно провели через 7 дней по окончании лечения (таблица 3).

Подробный анализ данных микробиологического исследования содержимого влагалища пациенток с ВВК после проведенной терапии на выявление дрожжевых грибов рода *Candida* показал отсутствие различий между группами пациенток с ВВК, что говорит об одинаковой эффективности препаратов сертаконазола и миконазола нитрата + метронидазола.

Оценивая удовлетворенность терапией пациенток обеих групп, нами получены следующие результаты (таблица 4):

пациентки ощущали клиническое улучшение самочувствия после начала терапии на 2-е сутки, что согласовалось со временем, указанным в аннотации к исследуемым нами препаратам.

ТАБЛИЦА 3.

Результаты микробиологического исследования содержимого заднего свода влагалища беременных женщин с вульвовагинальным кандидозом (группы 1 и 2) и здоровых беременных женщин в III триместре беременности после лечения

Виды микроорганизмов и их титр	1-я группа (n=48)		2-я группа (n=47)		Различия между группами	Точный критерий Фишера
	абс	%	абс	%		
Дрожжевые грибы						
Candida albicans						
Титр 10 ²	9	18,75±5,63	10	21,28±5,97	0,758	
Титр 10 ³	4	8,33±3,99	4	8,51±4,07	0,975	1
Титр 10 ⁴	5	10,42±4,41	1	2,13±2,11	0,097	0,204
Титр 10 ⁵	6	12,5±4,77	1	2,13±2,11	0,053	0,111
Титр 10 ⁶	4	8,33±3,99	1	2,13±2,11	0,176	0,362
Титр 10 ⁷	1	2,08±2,06	1	2,13±2,11	0,988	1
Candida glabrata						
Титр 10 ²	4	8,33±3,99	1	2,13±2,11	0,176	0,362
Титр 10 ⁴	1	2,08±2,06	0	0	0,32	1
Титр 10 ⁵	1	2,08±2,06	0	0	0,32	1
Титр 10 ⁶	3	6,25±3,49	1	2,13±2,11	0,317	0,617
Candida lipolytica						
Титр 10 ²	2	4,17±2,89	2	4,26±2,95	0,983	1
Титр 10 ³	3	6,25±3,49	0	0	0,082	0,242
Титр 10 ⁷	1	2,08±2,06	0	0	0,32	1
Candida intermedia						
Титр 10 ²	1	2,08±2,06	0	0	0,32	1
Титр 10 ³	1	2,08±2,06	0	0	0,32	1
Титр 10 ⁴	1	2,08±2,06	0	0	0,32	1
Candida tropicalis						
Титр 10 ⁴	1	2,08±2,06	0	0	0,32	1
Candida membranifaciens						
Титр 10 ²	0	0	1	2,13±2,11	0,31	0,495
Титр 10 ³	0	0	1	2,13±2,11	0,31	0,495
Candida guilliermondii						
Титр 10 ⁴	1	2,08±2,06	1	2,13±2,11	0,31	1

Примечание: * $p \leq 0,05$ – различия между группами до лечения.

ТАБЛИЦА 4.

Оценка удовлетворенности от проводимой терапии у беременных женщин с вульвовагинальным кандидозом (группы 1 и 2) в III триместре беременности

	На какой день наступало клиническое улучшение	Удовлетворенность режимом применения (от 1 до 5 баллов)	Удовлетворенность стоимостью препарата (от 1 до 5 баллов)
1-я группа (n=48)	2,31±0,69	4,42±0,77	4,29±0,85
2-я группа (n=47)	2,11±0,60	3,87±0,74*	3,60±0,85*
p	0,142	0,005	<0,001

При использовании сертаконазола удовлетворенность режимом применения оказалась выше в сравнении с препаратом, содержащим миконазола нитрат + метронидазол. Мы считаем, что это связано с однократным режимом

применения препарата сертаконазола против 7-дневного применения миконазола нитрата+метронидазола.

Удовлетворенность стоимостью препарата, содержащего сертаконазол, оказалась достоверно выше по сравнению с препаратом, содержащим миконазола нитрат+метронидазол.

Оценивая общую удовлетворенность терапией у пациенток обеих групп, нами установлено, что группа 1, получавшая в качестве терапии препарат, содержащий сертаконазол, имела достоверно более высокие показатели.

Выводы

1. Эффективность антимикотических препаратов сертаконазола и миконазола нитрата + метронидазола для лечения беременных женщин в III триместре беременности сопоставима.

2. Спектр видового состава грибов рода *C. nonalbicans* у пациенток в г. Кирове отличается от представленного в литературе ранее.

3. Сертаконазол обладает преимуществом ввиду высокой оценки удовлетворенности терапией, однократного режима дозирования и комплаентности пациентов.

Примечание: исследование осуществлено без финансовой поддержки и какой-либо заинтересованности со стороны фармацевтических компаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С. Состояние локального иммунитета при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе. Акушерство и гинекология. 2011. №1. С.52-56.
Burmenskaya O.V., Bayramova G.R., Nepsha O.S. Sostoyanie lokal'nogo immuniteta pri hronicheskom recidivirushem vulvovaginal'nom kandidoze. Akusherstvo i ginecologia. 2011. №1. S.52-56.

2. Кузьмин В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: от традиционных представлений к современным тенденциям. Гинекология. 2011. №3. С.50-54.
Kus'min V.N. Vulvovaginal'nyy kandidoz: ot tradicionnih predstavleniy k sovremennim tendencyam. Ginecologia. 2011. №3. S.50-54.

3. Немченко О.И., Терехова Ю.Б. Применение препарата Нео-Пенотран форте для лечения урогенитальных инфекций во время беременности. Гинекология. 2010. №3. С.12-15.
Nemchenko O.I., Terehova U.B. Premenie preparata Neo-Penotran forte dlya lecheniya urogenital'nyh infekcij vo vremya beremennosti. Ginecologia. 2010. №3. S.12-15.

4. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 200 с.
Radzinskiy V.E., Dimitrova V.I., Mayskova I.U. Nerazvivauchshayasya beremennost'. M.: Geotar-Media, 2009. 200 s.

5. Fan S.R., Liu X.P., Li J.W. et al. Study on classification and treatment of vulvovaginal candidiasis. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2005. Vol. 40. № 8. P. 532-535.

6. Липова Е.В. Урогенитальный кандидоз женщин: проблемы и пути решения. Гинекология. 2008. №5. С.8.
Lipova E.V. Urogenital'nyy kandidoz shenshchin: problem i puti resheniya. Ginecologia. 2008. №5. S.8.

7. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. Акушерство и гинекология. 2009. №4. С.44-46.
Mal'bachova E.T., Arzumanyan V.G., Komissarova L.M. Vulvovaginal'nyy kandidoz: vidovoe raznoobrazie i chuvstvitel'nost' k protivogribkovim preparatam. Akusherstvo i ginecologia. 2009. №4. S.44-46.

8. Кузьмин А.А., Болтоносова Ю.В. Алгоритм лечения вульвовагинального кандидоза у беременных. Гинекология. 2008. №3. С.26-28.
Kus'min A.A., Boltonosova U.V. Algoritm lecheniya vulvovaginal'nogo kandidosa u beremennih. Ginecologia. 2008. №3. S.26-28.

9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Локальная терапия кандидозного вульвовагинита, возникшего на фоне приема антимикробных препаратов. Гинекология. 2008. №2. С.50-52.

Pestrikova T.U., Urasova E.A., Urasov I.V. Lokal'naya terapiya kandidoznogo vulvovaginita, vznikshogo na fone priema antimikrobnih preparatov. Ginecologia. 2008. №2. S.50-52.

10. Nyirjesy P. Chronic Vulvovaginal Candidiasis. Am Family Physician. 2001. Vol. 4. №63.

11. Савичева А.М., Кисина В.И., Соколовский Е.В. Кандидозный вульвовагинит. Методические рекомендации для врачей. Н-Л, 2009. 88 с.

Savicheva A.M., Kisina V.I., Sokolovsky E.V. Kandidozniy vulvovaginit. Metodicheskie rekomendacii dlya vrachei. N-L, 2009. 88 s.

12. Buzzini, P., and A. Martini. 2001. Large-scale screening of selected *Candida maltosa*, *Debaryomyces hansenii* and *Pichia anomala* killer toxin activity against pathogenic yeasts. Med Mycol. 39:479-482.

13. Magill, S. S., C. Shields, C. L. Sears, M. Choti, and W. G. Merz. 2006. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: Case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. J Clin Microbiol. 44:529-535.

