

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО МИКОТИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА У НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

УДК 618.15/.16-002.828:616.992

© Ю. Л. Тимошкова, О. Л. Молчанов, В. Г. Абашин

Кафедра акушерства и гинекологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова:

рецидивирующий микотический вульвовагинит; местная и системная антимикотическая терапия; десенсибилизирующая терапия.

Резюме:

В статье представлена эффективность лечения микотического вульвовагинита местными и системными препаратами в сочетании с десенсибилизирующей терапией. Терапия микотического вульвовагинита должна быть комплексной, поэтапной, включать не только этиотропное лечение, но и ликвидацию предрасполагающих факторов и лечение сопутствующих заболеваний. Установлено, что одной из причин развития заболевания является аутоенсибилизация к половым гормонам. Библ. 10 назв.

Библиографическая ссылка:

Тимошкова Ю. Л., Молчанов О. Л., Абашин В. Г. Оптимизация лечения рецидивирующего микотического вульвовагинита у небеременных женщин // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2011. — Т. 9, № 1 — С. 78–82.

ВВЕДЕНИЕ

Микотический вульвовагинит относится к числу наиболее распространенных заболеваний влагалища и является одной из наиболее частых причин обращения женщин к акушеру-гинекологу [1, 4, 7]. В настоящее время насчитывается более 170 видов грибов, относящихся к роду *Candida*. Наиболее частым возбудителем является *Candida albicans* и обнаруживается в 84–95% случаев [3, 4, 6]. Реже по

встречаемости, но клинически не менее значимыми являются — *C. glabrata*, *C. torulopsis*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. crusei*, *C. pseudotropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae*. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* могут присутствовать во влагалище здоровых женщин, но в малых количествах (до 10^4 МЕ/мл). Однако при определенных условиях грибы гиперколонируются, формируя соответствующий патологический процесс [6, 7].

Одной из причин гиперколонизации микроскопических грибов являются нарушения в гормональном статусе женщины по типу абсолютной или относительной гиперэстрогении [6]. Вероятно, по этой причине у пациенток, страдающих рецидивирующими формами микотического вульвовагинита, в той или иной степени выражен предменструальный синдром.

Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит определяется как четыре или более обострения заболевания, доказанных микологически, в течение 12 месяцев. При этом у половины женщин с рецидивирующим микотическим вульвовагинитом симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после купирования острой формы, что подтверждается культурально.

Врачам практического звена хорошо известно, что, несмотря на большой арсенал противогрибковых препаратов, проблема рецидивирования микотического вульвовагинита остается актуальной в связи с малой эффективностью их терапии [5, 6, 8].

Следует подчеркнуть, что терапия микотического вульвовагинита должна быть комплексной, поэтапной, включать не только этиотропное лечение, но и ликвидацию предрасполагающих факторов и лечение сопутствующих заболеваний [6]. При таком комплексном подходе достигается не только излечение эпизода микотического вульвовагинита, но и снижение числа рецидивов заболевания. В последнее время в литературе появились публикации, посвященные аутоенсибилизации к половым гормонам,

которую мы рассматриваем как фоновое заболевание данной патологии [2, 9, 10].

С целью реализации данной проблемы в арсенале медицины имеются несколько групп лекарственных средств как системного, так и местного назначения при микотическом вульвовагините. По данным ряда авторов [1, 3, 5], оптимальным является сочетание применения препаратов местного и системного действия, в случае выраженной клинической картины микотического вульвовагинита, рецидивирующих и хронических формах заболевания.

Изоблогоарсенала антимикотических средств нами выбраны препараты местного действия — бутконазол нитрат и системного действия — флуконазол. Десенсибилизирующая терапия проводилась трансдермальным микродозированным прогестероном.

Бутконазол нитрат представляет собой производное имидазола, обладает фунгицидной активностью против грибов рода *Candida*, блокируя в клеточной мембране образование эргостерола из ланостерола, увеличивает проницаемость мембраны, что приводит к лизису клетки гриба. Используется интравагинально. Содержимое одного аппликатора (около 5 г) вводится во влагалище в любое время суток однократно.

При интравагинальном введении абсорбируется около 1,7% введенной дозы. T_{Сmax} — 13 ч, C_{max} 2–18,6 нг/мл. Бутконазол нитрат подвергается интенсивному метаболизму, частично выводится с мочой и желчью.

Флуконазол — ингибитор синтеза стеролов в клетке гриба. Препарат представлен капсулой, содержащей 150 мг активного вещества. После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, уровни его в плазме превышают 90% от уровней при внутривенном введении. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5–1,5 ч, после приема натощак, период полувыведения 30 часов. Максимальная концентрация флуконазола через 2 часа после перорального приема 150 мг составляет 2,44–3,8 мг/л. Производители рекомендуют однократный прием капсулы, содержащей 150 мг препарата. Нами исследовалась сравнительная эффективность препаратов, содержащих флуконазол, в вышеуказанной дозировке с интервалом в 72 часа. Оказалось, что эффективным является двукратный прием препарата.

Микронизированный трансдермальный гель содержит прогестерон, который является гормоном желтого тела. При нанесении на кожу всасывается около 10% примененной дозы. Половина дозы геля наносилась на кожу предплечья в течение месяца, через день, что составляло 1,25 мг активного вещества и целая доза — 2,5 мг в течение 2 месяцев.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности лечения микотического вульвовагинита местными и системными препаратами в сочетании с десенсибилизирующей терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии им. А. Я. Красовского Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. В исследовании были включены 132 небеременные женщины репродуктивного возраста (от 18 до 43 лет), которым проводилась терапия по поводу рецидивирующего микотического вульвовагинита. На основании иммунологических тестов была сформирована основная группа пациенток (n = 51), у которых отмечалась сенсibilизация к прогестерону, им проводилась десенсибилизирующая терапия. Контрольные группы формировались с учетом иммунологических тестов, при которых отсутствовали признаки сенсibilизации к прогестерону, а так же в зависимости от проводимой терапии.

Пациенткам контрольной группы № 1 (n = 25) проводили однократный курс местной антимикотической терапии бутконазола нитратом в отличие от женщин контрольной группы № 2 (n = 25), которых лечили перорально флуконазолом по 150 мг два раза в сутки. Женщины контрольной группы № 3 (n = 31) получали комбинированную терапию бутконазола нитратом (местно) и флуконазолом по приведенной ранее схеме.

Женщины основной группы получали в комплексе с антимикотической терапией (местной и системной) также десенсибилизирующую терапию прогестероном (местно трансдермально).

Эффективность терапии рецидивирующего микотического вульвовагинита у женщин как основной, так и контрольных групп оценивалась через 1, 3 и 12 месяцев после начала терапии.

У всех обследуемых женщин забирался материал для проведения микроскопических и культуральных исследований грибов рода *Candida* с определением чувствительности к антимикотикам. Лабораторные исследования включали определение гормонального статуса женщин во второй фазе менструального цикла для чего в сыворотке крови определяли концентрации эстрадиола, прогестерона, пролактина, тиротропного гормона (ТТГ), а так же иммунологические показатели сенсibilизации — реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), реакция Эрне (образование аутоантителообразующих клеток).

■ Таблица 1. Результат лечения женщин в основной и контрольных группах

Рассматриваемая группа	Результат лечения					
	через 1 месяц		через 3 месяца		через 12 месяцев	
	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный
Основная группа (n = 51)	47 (92,2%)	4 (7,8%)	43 (84,3%)	8 (15,6%)	32 (68,1%)	15 (31,9%)
Контрольная группа-1 (n = 25)	15** (60%)	10** (40%)	3* (12%)	22* (88%)	1* (5,9%)	16 (94,1%)
Контрольная группа-2 (n = 25)	20 (80%)	5 (20%)	7* (28%)	18* (72%)	3* (13%)	20 (87%)
Контрольная группа-3 (n = 31)	28** (90,3%)	3** (9,7%)	10* (32,3%)	21* (67,8%)	3* (11,1%)	24 (88,9%)
Итого	110	22	63	69	39	75

Примечания: * — достоверные различия по сравнению с основной группой ($p < 0,001$; точный критерий Фишера Fisher exact p)
 ** — достоверные различия по сравнению с контрольной группой-1 ($p < 0,05$; точный критерий Фишера Fisher exact p)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Контроль проводимого лечения у женщин основной и контрольных групп проводился через 1, 3 и 12 месяцев и представлен в таблице 1.

На фоне проводимой антимикотической и десенсибилизирующей терапии в основной группе через 1 месяц у 47 (92,2%) женщин отсутствовали клинические проявления микотического вульвовагинита, что также подтверждалось микроскопически. У четырех пациенток отсутствовал эффект от проводимой терапии, очевидно связанный с низким содержанием прогестерона в крови (от 10,0 до 16,8 пмоль/л). Несмотря на двухфазный менструальный цикл у этих женщин, им требуется проведение гормональной терапии препаратами прогестерона. Через 3 месяца у 43 (84,3%) пациенток данной группы не было проявлений микотического вульвовагинита. Катамнестически в течение 12 месяцев у 32 из 47 (68,1%) женщин основной группы отсутствовал рецидив заболевания и микроскопически определялась картина «нормоценоза».

Необходимо отметить, что до проводимого исследования у женщин данной группы, диагностировалось от 6 до 12 рецидивов заболевания в течение года.

В контрольной группе 1 через месяц от начала этиотропного лечения у 10 женщин (40%) отсутствовали признаки заболевания, через три месяца только у трех пациенток, что составляет 12% от общего количества женщин данной группы. Через 12 месяцев в контрольной группе 1 картина «нормоценоза» определялась у одной женщины.

В контрольной группе 2 наблюдается практически идентичная картина. Наибольшая эффективность от системной антимикотической терапии наблюдается через месяц от начала лечения, у 20 женщин (80%) отсутствуют признаки микотического вульвовагинита. Через 12 месяцев в 87% случаев происходил рецидив заболевания. В третьей контрольной группе отмечается наилучшая эффек-

тивность через месяц от начала комплексной терапии и составляет 90,3% случаев. Через 12 месяцев только у трех пациенток, что составляет 11,1% отсутствовал рецидив заболевания, что подтверждалось клинически и микробиологически. Статистически достоверные изменения отмечены как с основной группой ($p < 0,001$), так и с контрольной группой-1 ($p < 0,05$).

Эффективность от проводимой десенсибилизирующей терапии подтверждается также уменьшением выраженности предменструального синдрома у женщин основной группы (табл. 2). Предменструальный синдром является сложным патологическим комплексом, имеющим циклический характер. Данный синдром проявляется у женщин с двухфазным циклом, что и подтверждено исследованием гормонального статуса пациенток.

После применения в течение трех месяцев десенсибилизирующей терапии клинически выявлено уменьшение выраженности симптомов предменструального синдрома. До проведенной терапии жалобы на болезненность молочных желез предъявляли 81% женщин основной группы, после лечения только 11%. Вздутие живота во второй фазе менструального цикла отмечалось у 43 пациенток и только у 18 после проведенной терапии. Отечность конечностей встречалась среди женщин основной группы в 47 случаях, что составляло 78%, после десенсибилизирующей терапии — 22% пациенток предъявляли данные жалобы. Большой процент жалоб при предменструальном синдроме относится к эмоциональным расстройствам. На чрезмерную усталость жаловались 43 пациентки, включенные в исследование и только 21 после, раздражительность беспокоила 43 женщины (68%) и у 20 (22%) отмечался данный симптом после лечения. Изменение настроения, такие как плаксивость, депрессия отмечали 47 женщин, через три месяца 19 (29%). Изменение полового влечения происходило у 27 женщин до лечения и

■ **Таблица 2.** Частота выявления симптомов предменструального синдрома у женщин основной группы до лечения и через 3 месяца после начала терапии (абс. число, %)

Рассматриваемый показатель	До лечения	Через 3 месяца	Итого
Боллезненность молочных желез	47 (81%)	11* (19%)	58 (100%)
Вздутие живота	43 (70%)	18* (30%)	61 (100%)
Боли в животе	10 (77%)	3** (23%)	13 (100%)
Дизурия	6 (75%)	2≈ (25%)	8 (100%)
Дисchezия	5 (71%)	2 (29%)	7 (100%)
Отечность конечностей	47 (78%)	13* (22%)	60 (100%)
Боли в пояснице	8 (67%)	4≈ (23%)	12 (100%)
Тошнота, рвота	12 (75%)	4** (25%)	16 (100%)
Головные боли	8 (73%)	3** (27%)	11 (100%)
Усталость	43 (67%)	21* (23%)	64 (100%)
Бессонница	6 (67%)	3 (23%)	9 (100%)
Раздражительность	43 (68%)	20* (22%)	63 (100%)
Агрессивность	5 (71%)	2 (29%)	7 (100%)
Изменение настроение	47 (71%)	19* (29%)	66 (100%)
Изменение полового влечения	27 (68%)	13* (22%)	40 (100%)
Кожные высыпания	48 (83%)	10* (27%)	58 (100%)
Итого	405	148	553

Примечания: * — достоверные отличия по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,0001$), ** — достоверные отличия по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$), ≈ — вероятные отличия по сравнению с показателем до лечения ($p = 0,07$)

половина пациенток предъявляла эти жалобы после терапии. Практически все женщины основной группы отмечали различные кожные высыпания той или иной степени тяжести. Необходимо отметить, что пациентки, которые предъявляли жалобы после проведенной им терапии, отмечали значительное снижение клинической выраженности данных симптомов. При сравнительном анализе симптомов предменструального синдрома до лечения и после выявлены статистически достоверные значения ($p < 0,0001$). В меньшей степени женщины основной группы жаловались на болевой синдром: у 10 пациенток отмечались боли внизу живота, которые они ни чем не купировали, у троих, что составляет 23%, оставался этот симптом, но в незначительной форме. Тошнота, рвота, головные боли отмечались в меньшей степени, но отмечалась положительная динамика. Эти данные также являются достоверно значимыми ($p < 0,05$) в сравнении с данными до лечения. Наиболее редко у женщин, включенных в исследование, были выявлены боли в пояснице. Четко отмечается положительная динамика — у половины пациенток из восьми отсутствовали данные жалобы. Дизурические явления определялись у 6 (75%) до проводимой десенсибилизирующей терапии и у 2 (25%) пациенток после, что является вероятными отличиями по сравнению с показателями до лечения ($p = 0,07$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование антимикотической в комплексе с десенсибилизирующей терапией является наиболее эффективной и снижает количество рецидивов заболевания. Низкое содержание прогестерона крови является одной из причин развития микотического вульвовагинита. У пациенток с относительно низким содержанием прогестерона крови необходимо проведение коррекции гормонального статуса. Для улучшения эффективности от проводимой антимикотической терапии необходимо своевременно выявлять и проводить этиотропное лечение фоновых заболеваний.

Литература

1. *Адаскевич В. П.* Инфекции передаваемые половым путем. — Н. Новгород: Изд-во НГМА. — 2001. — 416 с.
2. Антипрогестероновые антитела в клинике привычного невынашивания беременности / И. В. Менжинская, К. А. Гладкова, В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих // Иммунология. — 2008. — № 1. — С. 34–37.
3. Буданов П. В., Баев О. Р. Диагностика и варианты комплексного лечения нарушений микроценоза влагалища // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 73–76.
4. *Глазкова Л. К.* Этиология, клиника и терапия кандидозного вульвовагинита // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 3. — С. 55–58.

5. Кунгуров Н. В., Герамимов Н. М., Вишневецкая И. Ф. Актуальные проблемы лечения урогенитального кандидоза // Акушерство и гинекология. — 2005. — №4. — С. 50–53.
6. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста / А. С. Анкирская, В. В. Муравьева, С. А. Фурсова [и др.] // Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия. — 2006. — № 1. — С. 87–95.
7. Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Вульвовагинальный кандидоз в практике акушера-гинеколога // Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 59–60.
8. Тихомиров А. Л. Кандидозный вульвовагинит: от этиологии до современных принципов терапии: Метод. пособие для врачей акушеров-гинекологов / Под ред. В. Н. Серова. — М., 2004.
9. Hersberg A. J. Autoimmune progesterone dermatitis // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1995. — Vol. 32, № 2. — P. 333–338.
10. Shelley W. B. Estrogen dermatitis // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1995. — Vol. 32, № 1. — P. 25–31.

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF RECURRENT MYCOTIC VULVOVAGINITIS IN NONPREGNANT WOMEN

*Y. L. Timoshkova, O. L. Molchanov,
V. G. Abashin*

◆ **Summary:** The paper presents the effectiveness of treatment of mycotic vulvovaginitis by local and systemic therapy in combination with desensitization therapy. The treatment of mycotic vulvovaginitis should be complex and phased program and to include not only etiotropic treatment but also elimination of predisposing factors and treatment of opportunistic diseases. One of the causes of the disease was established is autosensibilization of the organism to sex hormones.

◆ **Key words:** recurrent vulvovaginal mycotic; local and systemic antimycotic therapy; desensitization therapy.

◆ Информация об авторах

Тимошкова Юлия Леонидовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.
194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6.
E-mail: Yla-16@mail.ru.

Абашин Виктор Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры акушерства и гинекологии.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.
194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6.
E-mail: Yla-16@mail.ru.

Молчанов Олег Леонидович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, кафедры акушерства и гинекологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.
194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6.
E-mail: Yla-16@mail.ru.

Timoshkova Yulia Leonidovna — Fellow, Dept. of Obstetrics and Gynecology.

Military Medical Academy.
St.Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6; Russia.
E-mail: Yla-16@mail.ru.

Abashin Viktor Grigorievich — Dr. of Med. Sci. (Obstetrics and Gynecology), Professor and Head, Dept. of Obstetrics and Gynecology.

Military Medical Academy.
St.Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6; Russia.
E-mail: Yla-16@mail.ru.

Molchanov Oleg Leonidovich — Dr. of Med. Sci. (Obstetrics and Gynecology), Professor and Head, Dept. of Obstetrics and Gynecology.

Military Medical Academy.
St.Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6; Russia.
E-mail: Yla-16@mail.ru.