

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУКОНАЗОЛА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

Актуальность: вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – это распространенное заболевание, которое обусловлено инфекционным поражением вульвы и влагалища дрожжевыми грибами рода *Candida*. По данным литературы, эпизод ВВК встречается у 75% женщин, а у 5–8% из них развивается рецидивирующее течение заболевания. Частые рецидивы заболевания приводят к психосексуальным нарушениям и снижают качество жизни женщин, а терапия РВВК до сих пор остается весьма трудной задачей.

Цель исследования: оценить эффективность применения флуконазола (150 мг) при остром и рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе.

Материалы и методы: в исследование были включены 89 женщин репродуктивного возраста с острым и рецидивирующим ВВК, которые были подразделены на 2 группы: первую группу составили женщины с острым вульвовагинальным кандидозом (ОВВК) ($n = 51$), а вторую группу – с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВВК) ($n = 38$). Женщины, включенные в I группу (ОВВК), получали флуконазол 150 мг однократно. В зависимости от назначенной терапии вторая группа (РВВК) была подразделена на две подгруппы: пациентки, входящие во IIa подгруппу, получали флуконазол 150 мг внутрь трехкратно, с интервалом 2 дня, а женщины IIb-подгруппы, помимо трехкратного приема флуконазола еженедельно, принимали флуконазол 150 мг в течение 6 мес. Период наблюдения составил 6 мес. после окончания терапии, во время которого оценивались частота возникновения рецидивов ВВК и эффективность проведенной терапии.

Результаты исследования: полученные нами данные показали, что у всех пациенток с острым ВВК отмечалось прекращение симптомов заболевания и нормализация лабораторных показателей после лечения флуконазолом, а после проведения противорецидивной терапии частота рецидивов ВВК была достоверно ниже по сравнению с периодом до противорецидивной терапии ($p = 0,038$). Также было показано, что все исследуемые штаммы *C. albicans* (100%) были чувствительны к флуконазолу, а резистентность была выявлена только у 1 штамма *C. glabrata* и 1 штамма *C. krusei*.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз (ВВК), рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК), терапия вульвовагинального кандидоза, схема лечения вульвовагинального кандидоза, схема применения флуконазола.

E.A. MEZHEVITINOVA, P.R. ABAKAROVA, SH.M. POGOSYAN

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

USE OF FLUCONAZOLE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

Topicality: vulvovaginal candidiasis (VVC) is a common disease caused by the infectious damage of the vulva and vagina by yeast-like fungi from *Candida* genus. According to the literature, a VVC episode occurs in 75% of women, and 5-8% of them get a recurring course of the disease. Frequent recurrences of the disease may result in the psychosexual disorder and reduce the women's quality of life and recurrent vulvovaginal candidiasis (VVC) therapy is still a very difficult task.

Purpose of the study: evaluate the efficacy of fluconazole (150 mg) in acute and recurrent vulvovaginal candidiasis.

Materials and methods: A total of 89 women of reproductive age with acute and recurrent HCV were enrolled in the study, which were subdivided into 2 groups: the first group included women with acute vulvovaginal candidiasis (AVVC) ($n = 51$), and the second group - women with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) ($n = 38$). The Group I (AVVC) received fluconazole 150 mg once. Depending on the prescribed therapy, the second group (RVVC) was subdivided into two subgroups: patients in the IIa subgroup received fluconazole 150 mg intravenously, three times, at intervals of 2 days, and women in the IIb subgroup received fluconazole 150 mg for a period of 6 months in addition to the three-fold intake of fluconazole weekly. The follow-up period was 6 months after the end of therapy, during which the frequency of VVC recurrence and the effectiveness of the therapy was evaluated.

Results of the study: our data showed that all patients with acute VVC had a discontinuation of symptoms of the disease and a normalization of laboratory parameters after treatment with fluconazole, and after the anti-relapse therapy course the incidence of VVC recurrences was significantly lower compared to the period before anti-relapse therapy ($p = 0.038$). It was shown that all the investigated strains of *C. albicans* (100%) were sensitive to fluconazole, and resistance was detected only in 1 strain of *C. glabrata* and 1 strain of *C. krusei*.

Keywords: vulvovaginal candidiasis (VVC), recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC), therapy of vulvovaginal candidiasis, therapeutic regimen of vulvovaginal candidiasis, dosage schedule of fluconazole.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – грибковое (инфекционное) поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, возбудителями которого являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Наиболее часто в роли этиологического фактора ВВК выступают *Candida albicans* (50–80%), *Candida glabrata* (5–10%), реже – другие виды гриба *Candida* (*Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida tropicalis* и др.). Ввиду высокой распространенности самолечения, истинная распространенность заболевания неизвестна, однако, по данным литературы, 75% женщин в течение жизни переносят эпизод ВВК, а у 5–8% из них развивается рецидивирующий ВВК (РВВК) (4 и более эпизода обострения в течение года) [1–5]. Рецидивирующее течение вульвовагинального кандидоза может наблюдаться при наличии факторов риска его развития: некомпенсированный сахарный диабет; беременность; прием КОК, антибиотиков, глюкокортикостероидов [6]; нарушения локального противогрибкового иммунного ответа, ассоциированного с полиморфизмом генов иммунной системы [9–18] и др.

По международным рекомендациям (CDC, ВОЗ, 2015 г.) препаратом выбора для системной терапии как острого, так и рецидивирующего ВВК является флуконазол. Это обусловлено тем, что большинство дрожжевых грибов обладают высокой чувствительностью к флуконазолу. Флуконазол обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависящих от цитохрома P450. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в мембранный липид – эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию. Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома P450 грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека. Активен при оппортунистических микозах, в т. ч. вызванных *Candida spp.* (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Microsporium spp.* и др.

ВВК, и особенно рецидивирующее его течение, до сих пор остается одним из актуальных проблем в практике гинеколога. Исследователи полагают, что рецидивирующее течение ВВК часто развивается на фоне нерациональной противогрибковой терапии и частой встречаемостью резистентности грибов non-*C. albicans* к противогрибковым препаратам [17].

Таким образом, цель нашего исследования – оценить эффективность применения флуконазола (150 мг) при остром и рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе.

Исследование проводилось на базе научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с октября 2015 г. по сентябрь 2017 г.

В исследование были включены 89 женщин репродуктивного возраста с острым и рецидивирующим ВВК. ВВК диагностировался при наличии клинической картины вульвовагинита (патологические выделения из половых

путей, чувство зуда и/или жжения в области вульвы и влагалища, гиперемия вульвы/слизистой влагалища и др.) и выявления грибковой инфекции по данным лабораторных исследований. Заболевание считалось рецидивирующим при указании на 4 и более эпизода обострения ВВК в течение одного года [18].

Все пациентки подписали информированное согласие для участия в исследовании.

Обследование женщин проводилось согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Дополнительно проводились: количественная оценка состава вагинальной микрофлоры и типирование грибов и лактобацилл с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) – «Фемофлор 16» и качественное определение возбудителей урогенитальных инфекций, таких как *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoea* при помощи ПЦР. Материалом для исследования служил соскоб, взятый из боковых стенок влагалища и/или цервикального канала. При выявлении вышеперечисленных возбудителей (*Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoea*) женщинам назначалась соответствующая терапия, однако данные пациентки исключались из исследования.

Рецидивирующее течение вульвовагинального кандидоза может наблюдаться при наличии факторов риска его развития: некомпенсированный сахарный диабет; беременность; прием КОК, антибиотиков, глюкокортикостероидов; нарушения локального противогрибкового иммунного ответа, ассоциированного с полиморфизмом генов иммунной системы и др.

Различали микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Граму, и культуральное исследование, которое предусматривало выделение условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) из вагинального отделяемого, а также видовую идентификацию и количественную оценку всех выделенных УПМ и нормофлоры. Материалом для исследования служило отделяемое, взятое из бокового или заднего сводов влагалища. Образцы биоматериала засеивались на стандартные питательные среды для выделения максимально возможного спектра микроорганизмов. Выделенные дрожжевые грибы тестировались на чувствительность к антимикотикам с помощью тест-системы Fungi-test (Biorad, США), воспроизводящей стандарт M-27 NCCLS и включающей 6 препаратов: 5-флюцитозин, амфотерицин, миконазол, кетоконазол, итраконазол, флуконазол. Тест-система, разработанная с учетом МПК-препаратов и break point, позволяет определять чувствительные, устойчивые штаммы, а также промежуточный тип устойчивости – дозозависимую чувствительность (ДЗЧ).

Мазки, окрашенные по Граму, оценивались под микроскопом при 1000-кратном увеличении и описывались лейкоцитарная реакция; микробная обсемененность; морфологический состав микрофлоры; тип эпителия слизистой оболочки влагалища; наличие/отсутствие грибов, спор грибов, фрагментов псевдомицелия, трихомонад, «ключевых клеток», признаков цитолиза и фагоцитоза.

ВВК и особенно рецидивирующее его течение до сих пор остается одним из актуальных проблем в практике гинеколога. Исследователи полагают, что рецидивирующее течение ВВК часто развивается на фоне нерациональной противогрибковой терапии и частой встречаемостью резистентности грибов *non-C. albicans* к противогрибковым препаратам

По результатам клинико-лабораторных обследований и с учетом анамнеза женщины, включенные в исследование, были подразделены на 2 группы: первую группу составили женщины с острым вульвовагинальным кандидозом (ОВВК) ($n = 51$), а во вторую группу вошли пациентки с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВВК) ($n = 38$).

Пациенткам назначалось лечение препаратом флуконазол 150 мг в соответствии с международными рекомендациями (CDC, ВОЗ, 2015 г.) и учитывая данные литературы, показывающие, что большинство штаммов дрожжевых грибов (77–100%) обладают высокой чувствительностью к флуконазолу. Женщины, включенные в I группу (ОВВК), получали флуконазол 150 мг однократно. В зависимости от назначенной терапии II группа (РВВК) была подразделена на две подгруппы: пациентки, входящие в IIa-подгруппу, получали флуконазол 150 мг внутрь трехкратно, с интервалом 2 дня (на 1, 4 и 7 дни), а женщины IIб-подгруппы, помимо трехкратного приема флуконазола в дозе 150 мг еженедельно, принимали флуконазол 150 мг в течение 6 мес. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6 месяцев после окончания лечения. В период наблюдения оценивались эффективность назначенной терапии и частота возникновения рецидивов.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 22 (США) и Statistica 13, а также электронных таблиц Microsoft Excel.

В качестве меры центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки – верхний (H) и нижний квартили (L). Результаты представлены в виде Me (L–H).

Для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики – тест Манна – Уитни. Для сравнения качественных данных в 2 группах и установления значимых различий между ними использовали тест χ^2 . Поправки Бонферрони применялись для сравнения непрерывных данных между группами.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Для уменьшения ошибки выборки использовались строгие критерии отбора пациентов, а оценка воздействующего фактора и исхода была одинакова для всех пациентов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

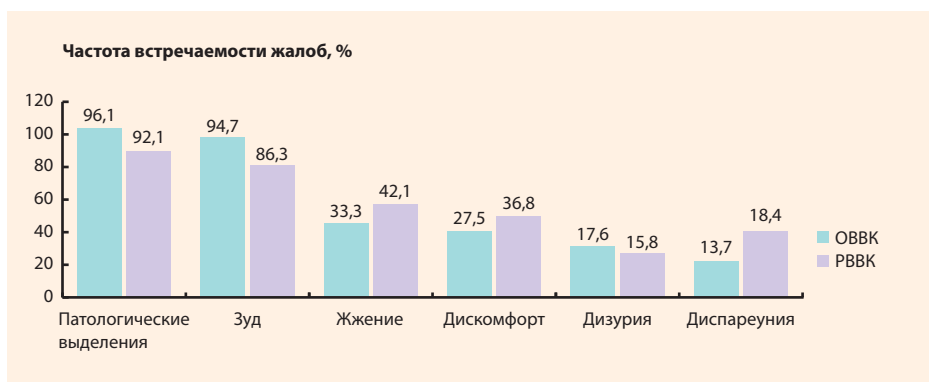
Подробный анализ анамнестических данных исследуемых женщин показал, что все женщины, включенные в исследование, отрицали использование наркотических веществ и профессиональные вредности. Курение отметили 22 женщины, или 24,7% обследуемых женщин. Средний возраст пациенток составил $30,2 \pm 5,8$ лет ($30,4 \pm 6,3$ лет в I группе и $30,0 \pm 4,4$ лет во II группе). Все пациентки имели женский тип телосложения и правильно развитые вторичные половые признаки. Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,99) была установлена у 75 обследуемых женщин, что составило 84,3%. Дефицит массы тела (ИМТ мене 18,5) и избыток массы тела (ИМТ 25–30) отмечались у 5 (5,6%) и у 7 (7,9%) пациенток соответственно. Ожирением (ИМТ более 30) страдали 2 женщины (2,2%). По вышепредставленным показателям группы исследования статистически значимо не различались, $p > 0,05$.

Средний возраст начала половой жизни у обследуемых женщин составил 17,9 лет, Min 14 лет, Max 35 лет, Mediana 18 лет. Статистически значимых различий в возрасте начала половой жизни между группами исследования выявлено не было ($p = 0,948$). Один половой партнер (в течение последнего года) был у 53 пациенток (59,6%), два и более – у 28 (31,4%) женщин, а 8 (9,0%) женщин половые контакты в течение последнего года отрицали. Статистический анализ полученных данных показал, что количество половых партнеров у женщин, включенных в первую группу исследования (женщины с ОВВК), достоверно меньше (min – 0; max – 14; медиана – 4; интерквартильный интервал – 2–6) по сравнению с женщинами из второй группы (РВВК) (min – 1; max – 10; медиана – 3; интерквартильный интервал – 2–4) (тест Манна – Уитни, $p = 0,031$). Полученные нами результаты схожи с данными мировой литературы [19] и указывают, что наличие большого количества половых партнеров в анамнезе может привести к развитию рецидивирующего течения ВВК.

Количественная оценка и видовая идентификация наиболее часто встречающихся видов лактобацилл также проводилась при помощи ПЦР, что позволило установить, что доминирование *L. crispatus* у женщин с ОВВК встречалось чаще, чем у женщин с рецидивирующим ВВК, однако данные статистической достоверности не достигли ($p = 0,068$)

При оценке данных соматического и гинекологического здоровья статистически достоверных различий между группами исследования выявлено не было ($p > 0,05$).

Пациентки, включенные во вторую группу исследования (женщины с РВВК), отмечали обострение ВВК от 4 до

Рисунок 1. Встречаемость различных симптомов у женщин с ВВК

личестве $10^{5,0}$ гз/обр и более – у 39,3% пациенток (35 женщин). По количественной представленности *Candida* spp. в составе вагинальной микрофлоры группы исследования достоверно не различались ($p > 0,05$). Однако данные видовой идентификации грибов установили, что у женщин с PBBK грибы поп-*C. albicans* встречались достоверно чаще по сравнению с острым ВВК ($p = 0,04$). Данные представлены на рисунках 2, 3.

9 раз (в среднем 6 эпизодов ВВК) в течение 1 года. 32 (62,7%) женщины из первой группы исследования (OBBK) отмечали единичные эпизоды ВВК, и 19 пациенток (37,3%) отрицали эпизоды ВВК в анамнезе.

СТРУКТУРА ЖАЛОБ И СОСТОЯНИЕ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Анализ предъявляемых пациентками жалоб установил, что наиболее часто женщины отмечали патологические выделения из половых путей (94,4%), зуд в области вульвы и влагалища (89,9%), дизурию (16,9%) и диспареунию (15,7%). Более подробно данные представлены на рисунке 1.

Статистический анализ вышепредставленных данных показал, что встречаемость различных жалоб при остром и рецидивирующем ВВК сопоставима ($p > 0,05$).

Для оценки количественной представленности дрожжевых грибов и лактобацилл в составе вагинальной микрофлоры при остром и рецидивирующем ВВК, а также видовой идентификации грибов и лактобацилл и оценки выраженности воспалительного процесса было проведено количественное определение состава вагинальной микрофлоры методом ПЦР («Фемофлор 16» и типирование грибов и лактобацилл), микробиологическое и микроскопическое исследование отделяемого влагалища.

Результаты микроскопического исследования мазков из влагалища показали, что у 75,5% женщин с OBBK и 76,3% женщин с PBBK количество лейкоцитов в мазках было более 10 в поле зрения, у 24,5% пациенток с OBBK и 23,7% пациенток с PBBK лейкоцитарная реакция была в пределах нормы (до 10 в поле зрения). Статистический анализ показал, что по выраженности лейкоцитарной реакции в вагинальных мазках группы исследования достоверно не различались ($p = 0,68$).

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА И ВИДОВАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ

Анализ данных «Фемофлор 16» показал, что в составе вагинальной микрофлоры *Candida* spp. в количестве $10^{3,0}$ – $10^{3,9}$ гз/обр обнаруживалась у 14,6% исследуемых пациенток (13 женщин), в количестве $10^{4,0}$ – $10^{4,9}$ гз/обр *Candida* spp. была выявлена у 46,1% женщин (41 пациентка), а в ко-

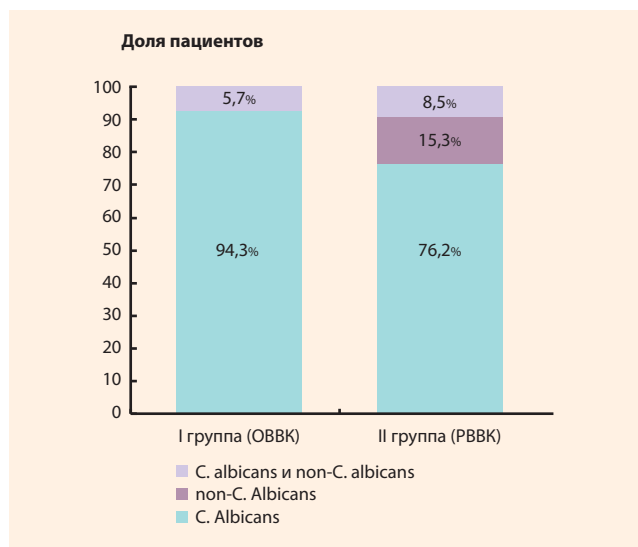
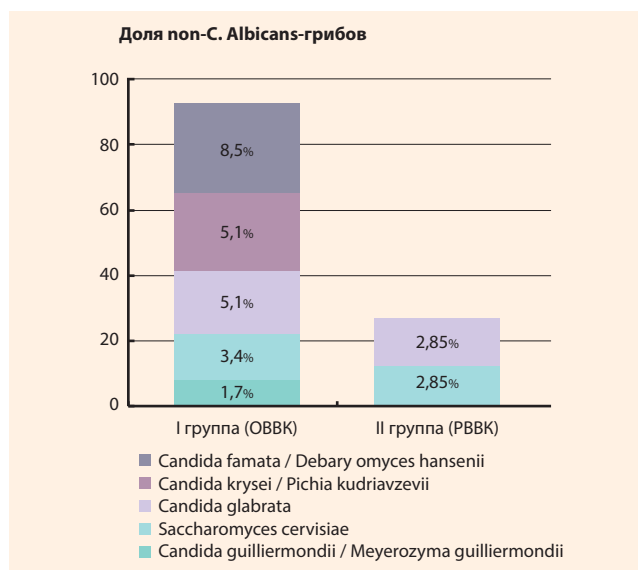
Рисунок 2. Встречаемость различных видов грибов при остром и рецидивирующем ВВК**Рисунок 3.** Частота выявления различных видов дрожжевых грибов среди поп-*C. Albicans*-изолятов у пациенток с ВВК

Таблица 1. Частота выделения различных видов лактобацилл в составе вагинальной микрофлоры женщин в группах исследования

Вид лактобацилл	I группа (ОВВК) n = 51	II группа (РВВК) n = 38
<i>L. crispatus</i>	66,7%	45,9%
<i>L. jensenii</i>	39,2%	34,3%
<i>L. iners</i>	36,5%	42,3%
<i>L. gasseri</i>	27,8%	35,1%
<i>L. vaginalis</i>	27,8%	23,8%
<i>L. fermentum</i>	5,6%	8,3%
<i>L. salivarius</i>	2,7%	0,0%
<i>L. delbrueskii</i>	5,6%	0,0%
<i>L. mucosae</i>	0,0%	0,0%
<i>L. plantarum</i>	0,0%	2,7%
<i>L. paracasei</i>	5,6%	1,3%
<i>L. helveticus</i>	2,7%	0,0%

p > 0,05

В ходе микробиологического исследования была изучена чувствительность 80 штаммов выделенных дрожжевых грибов к 6 антимикотикам: амфотерицину, флуцитозину, итраконазолу и флуконазолу, кетоконазолу и миконазолу. Из них 61 штамм *C. albicans*, 12 штаммов *C. glabrata*, 4 штамма *C. krusei*, 1 штамм *C. kefyri* и *C. guilliermondii*, а также 1 штамм *Saccharomyces cerevisiae*. На основании определения минимальной ингибирующей концентрации установлено, что 2 штамма *C. albicans* были резистентны, а у 2 штаммов определялась дозозависимая чувствительность (ДЗЧ) к итраконазолу. У 1 штамма была выявлена резистентность к итраконазолу и флуцитозину и у 1 штамма была ДЗЧ к кетоконазолу. ДЗЧ к итраконазолу была выявлена у 7 штаммов *C. glabrata*, также у 1 штамма *C. glabrata* была выявлена резистентность к амфотерицину, миконазолу и флуконазолу. ДЗЧ к итраконазолу, кетоконазолу, миконазолу, флуконазолу и нистатину была выявлена у одного штамма *C. krusei*. Данный штамм также был резистентен к клотримазолу и амфотерицину. Резистентность к итраконазолу и ДЗЧ к миконазолу также была выявлена у одного штамма *C. guilliermondii*. По результатам тестирования чувствительности дрожжевых грибов к антимикотикам установлено, что большинство штаммов (93,4%) *C. albicans* были чувствительны к определяемому спектру антимикотиков, а резистентность достоверно чаще выявлялась у грибов non-*C. albicans* (15,8%). Множественную резистентность к 2–4 антими-

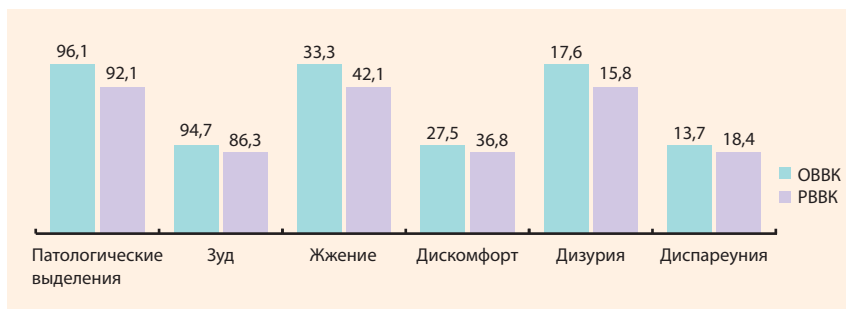
котикам, в том числе и к флуконазолу, была выявлена у 1 штамма *C. glabrata* (8,3%) и 1 штамма *C. krusei* (25,0%). Все исследуемые штаммы *C. albicans* (100%) были чувствительны к флуконазолу. Все резистентные штаммы грибов и штаммы с ДЗЧ были выделены у женщин с РВВК. Некоторые исследователи в своих публикациях также сообщают, что 100% штаммов *C. albicans* и 76,5–88,5% штаммов non-*C. albicans* оказались чувствительны к флуконазолу, а резистентность в большинстве случаев встречалась у штаммов *C. krusei* и *C. glabrata* [20–22]. В исследовании Charman и соавт. было показано, что 99,6% штаммов *C. albicans* и 98,8% штаммов *C. parapsilosis*, полученных от пациентов с кандидемией, были чувствительны к флуконазолу. Резистентность к флуконазолу и вориконазолу была выявлена у 16,7% штаммов *C. tropicalis* и 6,8% штаммов *C. glabrata* [23].

Таким образом, данные, полученные в результате нашего исследования, были схожи с данным литературы [20–24] и установили, что лидирующим видом грибов, выделенным при остром и рецидивирующем ВВК, является *C. albicans*, однако у женщин с рецидивирующим течением ВВК встречаемость грибов non-*C. albicans* достоверно выше по сравнению с острым ВВК ($p = 0,037$). Также полученные данные определения чувствительности показали, что большинство исследуемых штаммов дрожжевых грибов (97,5%) чувствительны к флуконазолу, а резистентными оказались только 10,5% штаммов non-*C. albicans*.

Анализ полученных данных показал, что после проведения противорецидивной терапии в течение 6 мес. частота возникновения рецидивов ВВК было достоверно ниже (1–2 эпизода) по сравнению с периодом до противорецидивной терапии ($p = 0,038$)

Типирование лактобацилл в рамках микробиологического исследования установило, что нормофлора у обследуемых женщин наиболее часто была представлена *L. crispatus* (у 57,7% женщин), *L. jensenii* (у 41,0% женщин) и *L. iners* (у 38,5% женщин), *L. gasseri* (у 26,9% женщин) и *L. vaginalis* (у 32,1% женщин) (рис. 4).

Рисунок 4. Частота встречаемости лактобактерий в составе вагинальной микрофлоры обследуемых женщин



При сравнении распространенности различных видов лактобацилл в исследуемых группах статистически значимых различий выявлено не было (табл. 1).

Представлены данные микробиологического исследования.

У 73,1% женщин в составе вагинальной микрофлоры нормофлора была представлена несколькими видами лактобактерий. Наиболее часто встречалась комбинация двух и трех видов лактобацилл (38,5 и 28,2% соответственно).

Данные, полученные в результате проведенного исследования, показали, что применение противорецидивной терапии (еженедельный прием флуконазола в дозе 150 мг в течение 6 мес.) способствует уменьшению частоты рецидивов ВВК, что благоприятно влияет на психосексуальное здоровье и повышает качество жизни женщин

Количественная оценка и видовая идентификация наиболее часто встречающихся видов лактобацилл также проводилась при помощи ПЦР, что позволило установить, что доминирование *L. crispatus* у женщин с ОБВК встречалось чаще, чем у женщин с рецидивирующим ВВК, однако данные статистической достоверности не достигли ($p = 0,068$) (табл. 2, 3).

Таким образом, достоверных данных об ассоциации доминирования определенного вида лактобацилл с особенностями течения ВВК (острый или рецидивирующий) по результатам нашего исследования получено не было.

ТЕРАПИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Исследуемые женщины получали противогрибковую терапию согласно международным рекомендациям. Женщины с острым ВВК получали флуконазол 150 мг однократно. Пациентки с РВВК (II группа) были подразделены на две подгруппы: пациентки, входящие в IIa-подгруппу ($n = 17$), получали флуконазол 150 мг трехкратно, с интервалом 2 дня (на 1, 4 и 7-й дни), а женщины IIb-подгруппы ($n = 18$), помимо трехкратного приема флуконазола в дозе 150 мг еженедельно, принимали флуконазол 150 мг в течение 6 месяцев. Три пациентки с РВВК отказались от противорецидивной терапии и получили короткий курс противогрибковой терапии (флуконазол 150 мг однократно).

В период проведения противорецидивной терапии обострение ВВК было выявлено у 3 женщин (8,6%), одна из которых отмечала пропуски очередных доз препарата, а у двух пациенток были выявлены резистентные к большинству противогрибковых препаратов, в том числе к флуконазолу, *S. krusei* и *S. glabrata*. Данным пациенткам была назначена терапия с учетом чувствительности микроорганизма.

У всех пациенток с острым ВВК отмечалось прекращение симптомов ВВК и нормализация лабораторных показателей после лечения.

Все обследуемые женщины отмечали хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных явлений.

Для оценки эффективности терапии и частоты возникновения рецидивов ВВК пациентки находились под наблюдением в течение 6 месяцев после окончания терапии. В период наблюдения один и более эпизод обострения ВВК был зарегистрирован у 19,6% женщин с острым ВВК и у 19 (50%) пациенток с РВВК. Установлено, что у женщин, включенных в IIb-подгруппу и получивших еженедельную дозу флуконазола (150 мг), эпизоды рецидива ВВК в период наблюдения возникли у 27,8%, что в 3 раза реже, чем у пациенток, включенных в IIa-подгруппу, где эпизоды рецидива ВВК наблюдались у 82,4% женщин. Анализ полученных данных также показал, что после проведения противорецидивной терапии в течение 6 мес. частота возникновения рецидивов ВВК было достоверно ниже (1–2 эпизода) по сравнению с периодом до противорецидивной терапии ($p = 0,038$). Стоит отметить, что у женщин, отказавшихся от противорецидивной терапии, уменьшения эпизодов обострения ВВК в период наблюдения не отмечалось.

Таким образом, данные, полученные в результате проведенного исследования, показали, что применение противорецидивной терапии (еженедельный прием флуконазола в дозе 150 мг в течение 6 мес.) способствует уменьшению частоты рецидивов ВВК, что благоприятно влияет на пси-

Таблица 2. Количественная представленность лактобацилл в составе вагинальной микрофлоры обследуемых женщин

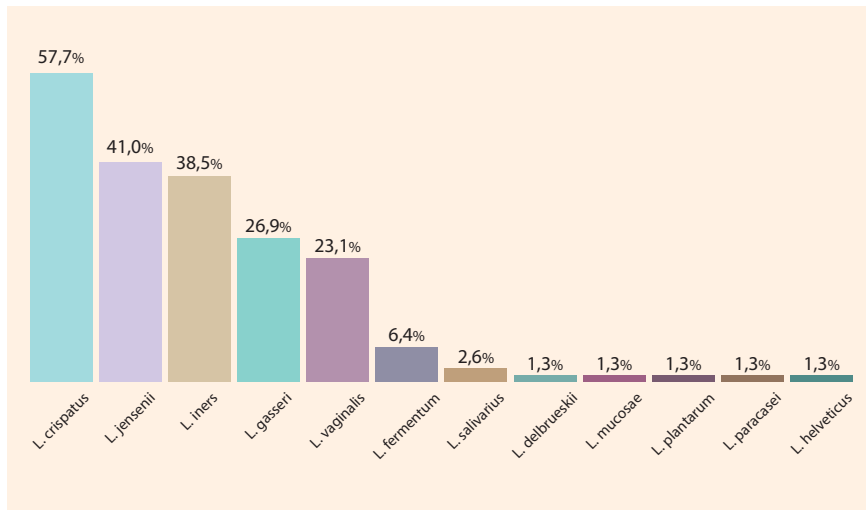
Лактобактерии	Группа I (ОБВК) (n = 51)	Группа II (РВВК) (n = 38)	Тест Крускала – Уоллиса, p
<i>L. jensenii</i>	2,9 (0,0–5,9)	2,2 (0,0–5,1)	p>0,05
<i>L. iners</i>	2,8 (0,0–6,7)	6,0 (2,5–6,9)	
<i>L. crispatus</i>	5,7 (2,3–7,0)	5,0 (2,2–6,5)	
<i>L. gasseri</i>	0,0 (0,0–3,5)	3,5 (0,0–5,0)	
<i>L. vaginalis</i>	4,4 (1,8–4,9)	4,2 (1,8–5,1)	
<i>L. johnsonii</i>	0,0 (0,0–2,8)	2,3 (0,0–3,9)	

Данные представлены как медианы с интерквартильным размахом (Log10 ГЭ/обр).

Таблица 3. Доминирование лактобацилл в исследуемых группах

Вид лактобацилл	Группа I (ОБВК) n = 51	Группа II (РВВК) n = 38	p-уровень
<i>L. jensenii</i>	8,7%	2,0%	p>0,05
<i>L. iners</i>	34,8%	43,1%	
<i>L. crispatus</i>	47,8%	29,4%	
<i>L. gasseri</i>	4,3%	17,6%	
<i>L. vaginalis</i>	0,0%	0,0%	

Представлены результаты типирования лактобацилл методом ПЦР.

Рисунок 5. Применение флуконазола при вульвовагинальном кандидозе (CDC)

хосексуальное здоровье и повышает качество жизни женщин.

Учитывая эти результаты и основываясь на международных рекомендациях (CDC, ВОЗ, 2015 г.) о том, что при РВВК целесообразно назначение противорецидивной противогрибковой терапии, можно сделать вывод, что пациенткам с наличием предрасположенности к развитию рецидивов ВВК целесообразно назначение противорецидивной противогрибковой терапии (рис. 5).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 369, 1961–1971 (2007).
- Sobel JD et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178: 203–211.
- Foxman B, Muraglia R, Dietz J-P, Sobel JD & Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17: 340–5.
- Sobel JD et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 178: 203–211.
- Beikert FC, Le MT, Koeninger A, Technau K & Clad A. Recurrent vulvovaginal candidosis: Focus on the vulva. *Mycoses*, 2011, 54.
- Borges S, Silva J & Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289: 479–489.
- Smeeckens SP, van de Veerndonk FL, Kullberg BJ & Netea MG. Genetic susceptibility to Candida infections. *EMBO Molecular Medicine*, 2013, 5: 805–813.
- Rosentul D et al. Polymorphism in innate immunity genes and susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis. *Journal de Mycologie Medicale*, 2009, 19: 191–196.
- Puel A et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2012, 12: 616–622.
- Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ & Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 733–737.
- Babula O et al. Frequency of interleukin-4 (IL-4)-589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2005, 40: 1258–1262.
- De Luca A et al. IL-22 and IDO1 Affect Immunity and Tolerance to Murine and Human Vaginal Candidiasis. *PLoS Pathog*, 2013, 9.
- Donders GG, Babula O, Bellen G, Linhares IM & Witkin SS. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BIOG An Int J Obstet Gynaecol*, 2008, 115: 1225–1231.
- Liu F, Liao Q & Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 92: 43–47.
- Tortorano AM et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: Results of 28-Month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2004, 23: 317–322.
- For U. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis. *Obstet Gynecol*, 2006, 107: 1195–1206.
- Mending W. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*, 2015, 58: 1–15.
- Terças AL, Marques SG, Moffa EB, Alves MB, de Azevedo CM, Siqueira WL. No Title Antifungal Drug Susceptibility of Candida Species Isolated from HIV-Positive Patients Recruited at a Public Hospital in São Luís, Maranhão, Brazil. *Front Microbiol*, 2017 Mar 2, 8:298. doi 10.3389/fmicb.2017.00298. eCollection at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303122>
- Kaur R, Dhakad MS, Goyal R, Haque A, Mukhopadhyay G. Identification and Antifungal Susceptibility Testing of Candida Species: A Comparison of Vitek-2 System with Conventional and Molecular Methods. *J Glob Infect Dis*, 2016 Oct-Dec, 8(4): 139-146. doi: 10.4103/0974-777X.192969.
- Gharaghani M, Rezaei-Matehkolaei A, Zarei Mahmoudabadi A. No Title The Frequency, Antifungal Susceptibility and Enzymatic Profiles of Candida Species Isolated from Neutropenic Patients. *Jundishapur J Microbiol*, 2016. at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138378>
- Chapman B, Slavin M, Marriott D, Halliday C, Kidd S, Arthur I, Bak N, Heath CH, Kennedy K, Morrissey CO, Sorrell TC, van Hal S, Keighley C, Goeman E, Underwood N, Hajkowicz K, Hofmeyr A, Leung M, Macesic N, Botes J, Blyth C, Australian and New Zealand Mycoses Interest Group. No Title Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother*, 2017 Apr 1, 72(4): 1103-1108. doi 10.1093/jac/dkw422.
- Holland J, Young ML, Lee O & C-A Chen, S. Vulvovaginal carriage of yeasts other than Candida albicans. *Sex Transm Infect*, 2003; 79: 249–50.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Межевитинова Елена Анатольевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, научно-поликлиническое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Абакарова Патимат Рапиевна – к.м.н. научный сотрудник, научно-поликлиническое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Погосян Шаке Манвеловна – к.м.н., Клиника «Медси», Москва