

УДК 618.15+618.164]-002:616.594.171.2-08:615.282

## ВАРІАНТИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ УРОГЕНІТАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ ТА ДЕЯКІ АСПЕКТИ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

С. С. Леуш, Г. Ф. Роціна, Є. І. Парпалей, О. Ф. Полтавцева, О. М. Божок

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика,  
Дорожня клінічна лікарня № 1, Київ

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

Ураження піхви дріжджоподібними грибами роду *Candida* — одна з найбільш частих причин виділень із піхви, що супроводжуються свербіжем і є приводом для звернення жінок до фахівців. За даними деяких авторів, на урогенітальний кандидоз (УГК), у тому числі молочницю — один з найпоширеніших різновидів кандидозу, у структурі інфекційної патології нижнього відділу урогенітального тракту припадає від 26 до 45 % [1–3, 6–8]. Точно визначити частоту захворювання практично неможливо, тому що багато жінок, перш ніж звернутися до лікаря, намагаються застосувати домашні засоби. Крім того, важко піддається обліку захворюваність сексуальних партнерів.

У виборі лікування кандидозів не можна не зважати й на соціальний аспект. Лікаряю і пацієнту доводиться шукати компромісу між перевагами вже апробованих і наявних у продажу препаратів (клотримазол, ітраконазол, дифлюкан, пімафуцин та ін.) і витратами на тривале лікування партнерів.

З більш як 100 видів грибів роду *Candida*, найчастіше виявляють:

*Candida albicans* — у 85–90 % випадків;

*Candida parapsilosis, tropicalis* — у 5–10 % випадків;

*Candida glabrata* — у 1–3 % випадків [4, 5, 9].

Виділяють такі групи ризику стосовно виникнення УГК [2]:

хворі, що мають патологію крові (залізодефіцитну анемію), ендокринні порушення (цукровий діабет), туберкульоз, тяжкі гнійні процеси;

пацієнти, що отримують тривалу терапію антибіотиками, імунодепресантами, гормонами;

пацієнти, що підлягають опроміненню;

діти з первинним імунодефіцитом та/або народжені від хворих на кандидоз матерів та/або батьків, що хворіють на хронічний генералізований гранулематозний кандидоз;

працівники підприємств з переробки фруктів й овочів; з виробництва антибіотиків, білкових і вітамінних концентратів та інших біологічно активних речовин.

До чинників, що сприяють розвитку УГК, можуть бути віднесені:

антибіотикотерапія;

тривале застосування оральних контрацептивів та застосування тих з них, що мають високий вміст естрогенів;

вагінальні спринцювання чи застосування сперміцидів;

діабет та неконтрольовані порушення вуглеводного обміну;

гостра респіраторна вірусна інфекція;

інвазивні гінекологічні маніпуляції (уведення ВМС, гістероскопія, МСГ);

вагітність.

Урогенітальний кандидоз у вагітних спостерігається в два-три рази частіше, ніж у невагітних, оскільки під час вагітності рН вагінальних виділень змінюється у кислий бік, відбувається гормональна перебудова організму, що зумовлює зміну клітинного імунітету та зміну активності лейкоцитів [1, 4].

Однією з основних особливостей перебігу УГК є можливість поєднання кандидозної інфекції з бактеріальною умовно-патогенною флорою, яка має досить високі ферментативну активність та активність до лізису, що сприяє проникненню кандид у тканини вагіни [1, 3, 4, 9].

Важливими властивостями УГК є його здатність до поширення, хронічний та рецидивний перебіг захворювання, розвиток у грибів типу *Candida* резистентності до лікувальних препаратів. Пояснюється це глибоким проникненням грибів *Candida* у клітини багатошарового епітелію та утворенням фагосом, у яких можуть тривалий час перебувати й розмножуватися морфологічно не змінені кандиди. При цьому вони захищені від дії медикаментозних засобів [4, 8, 9].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) виробила основні стандарти й принципи лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), і умовно-патогенної мікрофлори (УПМ — урогенітальний кандидоз) [2]. Лікування таких хворих є частиною великої програми дій, що називається «ведення випадку захворювання, переданого статевим шляхом».

Стандарти і принципи лікування, розроблені ВООЗ, передбачають:

правильно встановлений діагноз;  
ефективне лікування;  
просвітницьку діяльність (для зменшення ризику зараження, у тому числі пропаганда використання презервативів);

виявлення статевих партнерів і їхнє лікування;  
клінічне спостереження, зокрема контрольні дослідження.

Таким чином проведено лікування не тільки сприяє етіологічному виуданню та обмеженню поширення інфекції, а й запобігає рецидиву захворювання та передбачає лікування статевих партнерів.

Лікування ІПСШ і умовно-патогенних захворювань проводиться за допомогою антибактеріальних препаратів, вимоги до яких дуже високі. По-перше, невдачі в лікуванні поширених соціально небезпечних захворювань неприйнятні. По-друге, лікування має бути ефективним незалежно від того, у центральному чи периферійному лікувальному закладі його проводять.

ВООЗ розробила спеціальні вимоги, яким мають відповідати препарати для лікування ІПСШ та УПМ:

ефективність щонайменше 95 %;  
доступна ціна;  
добра переносність;  
низька токсичність;  
можливість одноразового застосування;  
пероральне введення;  
допустимість застосування під час вагітності;  
можливість призначення препарату в будь-якому лікувальному закладі (центральному чи периферійному);  
повільний розвиток резистентності мікроорганізмів до засобів терапії.

Клінічний перебіг УГК має такі віріанти:

1. Безсимптомне носійство *Candida* відзначене у 15–20 % невагітних жінок репродуктивного та перименопаузального віку.

Безсимптомний перебіг — відсутність клінічних проявів захворювання, у вагінальному секреті домінують лактобацили та наявні гриби *Candida* в низькому титрі (менше за  $10^4$  колонієтвірних одиниць в 1 мл).

2. Явний кандидоз. Кандиди є єдиним збудником, зумовлюють клінічно виразну картину вагінального кандидозу, при цьому у вагінальному біоценозі наявні гриби *Candida* та лактобацили у високому титрі ( $10^4$  і  $10^6$  колонієтвірних одиниць в 1 мл відповідно). Короткочасні епізоди УГК легко піддаються лікуванню.

3. Рецидиви УГК (5–25 % пацієнтів) зумовлені особливостями макроорганізму та особливостями збудника.

Останніми роками все частіше спостерігаються випадки кандидозу з тривалим перебігом та рецидивні форми захворювання. Вагінальний кандидоз — це та форма УГК, що вражає жінок репродуктивного віку, періоду премопаузи та постменопаузи, а також дітей.

#### Матеріали та методи дослідження

Діагностика урогенітального кандидозу враховує скарги пацієнтки, дані клінічного обстеження і спеціальних лабораторних методів дослідження.

Методи лабораторної діагностики: 1) мікроскопія та культуральний метод; 2) визначення виду штамів грибів за допомогою тест-системи «БіоМер'є» (Франція).

Мікроскопію мазків виконано в нативних та пофарбованих за Грамом препаратах. Культуральним методом визначено ступінь колонізації піхви з метою виключення можливого носійства та безсимптомної колонізації піхви.

Клінічні прояви залежать від видової належності *Candida*.

#### *Candida albicans*:

скарги на свербіж, печіння, дизурію;  
виразні сироподібні виділення з піхви;  
виразні прояви гіперемії та набряку слизової оболонки піхви, ураження шкіри великих складок (періанальна ділянка та стегна);  
часто наявність цервіциту та ектопії шийки матки;  
нерідко поєднання з *Chl. trachomatis*.

#### *Candida parapsilosis*:

скарги на незначний дискомфорт у ділянці зовнішніх статевих органів;  
незначні прозорі виділення з піхви;  
слабка запальна реакція з боку слизової оболонки піхви, відсутність ураження шкіри великих складок;  
відсутність цервіциту та ектопії шийки матки.

#### *Candida glabrata*:

скарги на незначні печіння та дизурію;  
незначні прозорі виділення з піхви;  
слабка запальна реакція з боку слизової оболонки піхви;  
ураження шкіри великих складок — зрідка;  
інколи наявність цервіциту та ектопії шийки матки;  
часто поєднання з бактеріальним вагінозом.

Симптоматика клінічних проявів допомагає зорієнтуватися в ефективності тих або тих фармакологічних препаратів, оскільки, за даними літератури, *Candida albicans* практично ніколи не мають стійкості до дії азолів, у *Candida glabrata* нечутливість до флуконазолу формується найчастіше під час лікування, а *Candida parapsilosis* — високочутливі до флуконазолу й деяких інших азолових препаратів.

#### Результати дослідження

У дослідженні взяли участь 109 пацієток із встановленим діагнозом урогенітальний кандидоз, що були на лікуванні в ДКЛ № 1 Києва або отримували консультацію на кафедрі. Окрему групу склали пацієнтки після оперативного лікування гінекологічної патології без клініко-лабораторних даних УГК, яким проведено профілактику системного кандидозу на тлі лікування антибіотиками (група з 25 хворих).

Стосовно видового складу грибів роду *Candida* встановлено, що *Candida albicans* наявні у 95 (87,1 %) хворих, *Candida parapsilosis* — у 14 (12,8 %) хворих і *Candida glabrata* — в однієї пацієнтки (0,1 %).

Первинний гострий УГК встановлений у 6 (5,5 %) хворих, рецидивний УГК — у 58 (53,2 %) хворих. Часті рецидиви УГК (чотири і більше епізодів за рік) відзначені в 45 (41,3 %) обстежених. У прооперованих жінок наявність кандидозу не встановлена, їм призначали засоби, що запобігають його приєднанню, особливо у разі лікування антибіотиками.

На думку багатьох дослідників [2–5, 8, 9], одним з препаратів першого ряду для лікування інфекції роду *Candida* є флуконазол, що належить до класу триазольних сполук. Механізм його дії пов'язаний з тим, що азол азольного кільця зв'язується з генною частиною грибкового ферменту цитохрому Р-450 ланостерину 14-диметилази, порушуючи проникність мембрани клітинної стінки гриба. Завдяки застосуванню флуконазолу пригнічується біосинтез стеролів мембрани гриба, припиняється ферментативний синтез ергостеролу, що призводить до uszkodження мембрани та загибелі клітини гриба.

У наших дослідженнях застосовано препарат фірми «Балканфарма» фунголон (діюча речовина — флуконазол), капсули по 50 мг і по 100 мг. Фунголон справляє дію, відмінну від дії інших антимікотичних препаратів:

- вибірково діє на клітину гриба;
- не впливає на метаболізм гормонів;
- не змінює концентрацію стероїдів у крові жінок;
- не спричиняє розвитку побічних реакцій (гінекомастію, гіпокаліємію).

Фунголон має такі фармакокінетичні властивості:

- біодоступність — 95 %;
- у разі прийому всередину концентрація в крові досягає 90 % від такої внаслідок парентерального введення;
- максимальна концентрація в крові (2,44–3,58 мг/л) спостерігається через дві години після прийому 150 мг;
- виводиться з організму нирками, метаболіти в периферичній крові не виявляються;
- гарне проникнення в тканини та органи — у тканинах піхви досягається й підтримується протягом трьох днів концентрація, що перевищує міні-

мальну концентрацію для пригнічення *Candida*, вже після прийому першої однократної дози фунголону;

- період напіввиведення — 30 годин (є можливість застосовувати в однократній дозі).

Питання про статевий шлях передачі інфекції та обов'язкового лікування статевого партнера дотепер залишається предметом дискусії [1–4, 6].

У статевих партнерів пацієток із рецидивним УГК гриби роду *Candida* визначалися в 30–40 % випадків у порожнині рота, у 26–30 % — на слизовій оболонці статевого органа, у 15 % — в еякуляті.

Багато авторів вважають, що лікування статевих партнерів обов'язкове [1, 2, 4, 8, 9]:

якщо гострий випадок вагінального кандидозу виник безпосередньо після статевого контакту; для лікування рецидивного (особливо з частими рецидивами) УГК;

у разі хронічного генералізованого гранулематозного кандидозу в чоловіка.

Досвід свідчить, що практично всі пацієнти мало поінформовані про природу ІПСШ, у зв'язку з чим слід акцентувати їхню увагу на відмові від статевих контактів на час лікування аж до лабораторного підтвердження вилікування.

Виходячи з особливостей клінічного перебігу та тривалості УГК і властивостей протигрибкового препарату фунголон, для лікування пацієток у сформованих групах застосовано різні схеми лікування:

#### 1) Первинний гострий УГК.

Схема № 1:

- однократний пероральний прийом фунголону в дозі 150 мг;
- лікування статевого партнера — однократний прийом фунголону в дозі 150 мг;
- виключення статевих контактів терміном на тиждень;
- повторення однократного перорального прийому фунголону в дозі 100 мг у перші дні чергової менструації.

#### Схема № 2. Лікування протягом тижня:

- першого дня — однократний пероральний прийом фунголону в дозі 100 мг;
- у наступні шість днів — по 50 мг однократно;
- лікування статевого партнера за тією ж схемою.

#### 2) Рецидивний УГК.

Лікування протягом тижня:

- першого дня — однократний пероральний прийом фунголону в дозі 100 мг;
- у наступні шість днів — по 50 мг однократно;
- лікування статевого партнера за такою самою схемою.

#### 3) Часті рецидиви УГК (чотири і більше епізодів за рік):

- початкова доза — фунголон по 150 мг кожні три дні (усього 3 дози), тобто — 33 капсули / через

3 дні / 3 рази;

— підтримуюча доза — фунголон по 100 мг 1 раз на тиждень протягом трьох місяців, тобто — 22 капсули / 1 раз на тиждень / 3 місяці;

— обов'язкове лікування статевого партнера — за схемою рецидивного УГК;

— спостереження протягом шести місяців.

4) Призначення з профілактичною метою під час прийому антибіотиків:

— першого дня — 100 мг фунголону однократно;

— у наступні шість днів — по 50 мг фунголону однократно.

Мікробіологічний контроль після лікування проводили через 7—10 днів після завершення лікування.

Досягнуто такої ефективності лікування препаратом фунголон:

первинного епізоду кандидозного вульвовагініту (КВВ) — 90,9 %;

рецидивного КВВ — 70,6—81,8 % (залежно від методики лікування);

у разі призначення з профілактичною метою на тлі

застосування антибіотиків — епізодів УГК не було.

Непереносність препарату та побічні реакції внаслідок лікування УГК препаратом фунголон та прийому його з профілактичною метою на тлі застосування антибіотиків не зареєстровані.

### Висновки

Дослідження, проведені під час застосування препарату фунголон, виявили його високу ефективність у лікуванні вагінального кандидозу та в профілактиці системного кандидозу на тлі терапії антибіотиками. Препарат фунголон за ефективністю дії можна порівняти з препаратом дифлюкан, його можна також віднести до класу економічно вигідних для пацієнта препаратів.

З огляду на високу ефективність, низьку токсичність, швидке зникнення симптомів кандидозу у статевих партнерів, зручність застосування й доступну ціну, препарат фунголон можна рекомендувати для лікування різних форм УГК та з профілактичною метою на тлі застосування антибіотиків.

### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Акоюн Т. Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз (диагностика и лечение): Дисс. ... канд. мед. наук.— М., 1996.— 141 с.

2. Аковбян В. А. Основные принципы и национальные стандарты лечения наиболее распространенных ИППП. Требования ВОЗ // Сб. матер. рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов «Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций», 1999—2000 гг. — С. 8—10.

3. Анкирская А. С., Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р., Муравьева В. В. // РМЖ.— 1998.— № 6 (5).— С. 72—79.

4. Кира Е. Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье // Сб. матер. рабочих совещаний дерматовенерологов и

акушеров-гинекологов «Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций», 1999—2000 гг.— С. 22—25.

5. Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Современные представления о вагинальном кандидозе // Репродуктивное здоров'я жінки.— 2002.— № 1 (10).— С. 56—60.

6. Уилсон П. Гинекологические заболевания: (Иллюстрированный справочник).— М: МЕДпресс-информ, 2002.— 303 с.

7. Perry C., Whitinton R., Mc Tavish D. // Drugs.— 1995.— Vol. 49, N 6.— P. 994—1006.

8. Porozanova V., Bozanova S. // Arsh. Ginecol.— Sofia.— 2000.— Vol. 39, N 2.— P. 54—55.

9. Sharon I., Hiller Z. // New J. Fam. Physician.— 1998.— Vol. 57, N 12.— P. 72—79.

## ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТЕКАНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО КАНДИДОЗА И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

С. С. Леуш, Г. Ф. Рощина, Е. И. Парпалей, О. Ф. Полтавцева, Е. Н. Божок

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование препарата фунголон при вагинальном кандидозе и для профилактики системного кандидоза на фоне использования антибиотиков, позволяет провести эффективное, относительно быстрое и экономически выгодное лечение.

## VARIANTS OF CLINIC UROGENITAL CANDIDOSES AND SOME ASPECTS OF ITS TREATMENT

S. S. Leush, G. F. Roschina, E. I. Parpaly, O. F. Poltavceva, O. M. Bozhok

The results of carrying out scientific research indicates that using of Fungolon in vagina candidose with the purpose of preventing system candidose during the usage of antibiotics helps to receive effective, comparatively quick and economically useful treatment.