

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кузнецова Юлия Александровна

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО
РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА У
ЖЕНЩИН ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Малова Ирина Олеговна

Иркутск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	15
1.1 Распространенность урогенитального кандидоза.	15
1.2 Этиологическая структура хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.	17
1.3 Клинические проявления урогенитального кандидоза.	18
1.4 Осложнения урогенитального кандидоза.	21
1.5 Факторы, оказывающие влияние на течение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.	24
1.6 Лабораторные методы исследования кандидозной инфекции урогенитального тракта.	27
1.7 Кандидозный дисбиоз кишечника.	28
1.8 Литературные данные о связи урогенитального кандидоза и кандидозного дисбиоза кишечника.	31
1.9 Лечение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и кандидозного дисбиоза кишечника.	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	37
2.1 Клинические методы исследования.	37
2.2 Лабораторные методы исследования.	39
2.3 Лекарственные препараты для лечения женщин с вульвовагинальным кандидозом и кандидозным дисбиозом кишечника.	45
2.4 Клинико-лабораторный контроль излеченности.	47
2.5 Методы статистической обработки полученных результатов.	48
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	49
3.1 Микробиота влагалища и кишечника у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.	49
3.2 Чувствительность к антимикотикам грибов <i>Candida spp.</i> , выделенных у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом,	

проживающих на территории Иркутской области.	54
3.3 Течение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, в том числе, сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника. .	65
3.4 Результаты лечения женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом.	86
ОБСУЖДЕНИЕ.	106
ВЫВОДЫ.	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	127
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Урогенитальный кандидоз является одной из наиболее частых причин обращения женщин за помощью к врачу.

По данным ряда авторов [53; 95; 96], урогенитальный кандидоз занимает второе место среди инфекций влагалища, уступая лишь бактериальному вагинозу. Ежегодно в мире регистрируется около двух миллионов случаев заболеваемости урогенитального кандидоза, который поражает, как правило, женщин репродуктивного возраста, но может встречаться также у девушек и у женщин в периоде менопаузы [3; 4; 117].

В настоящее время все большее внимание уделяется хронической рецидивирующей форме урогенитального кандидоза. Симптомы заболевания снижают качество жизни женщины, вызывая психологический дискомфорт. При хроническом рецидивирующем течении кандидоз, наряду с другими факторами, может быть причиной бесплодия, может осложнить беременность угрозой ее прерывания, преждевременными родами, может быть причиной внутриутробного инфицирования плода [28; 63; 180].

Известно 196 биологических видов грибов рода *Candida*; со слизистых оболочек их выделено более 27 видов. У пациенток с урогенитальным кандидозом возбудителем инфекции чаще является *C. albicans*, но в настоящее время отмечается четкая тенденция к увеличению числа случаев заболевания, вызванных другими видами грибов рода *Candida*. По данным различных авторов, на их долю приходится до 17–30 % всех видов *Candida* [73; 108]. Среди наиболее часто встречающихся видов, относящихся к *C. non-albicans*, следует отметить *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* и др., которые часто ассоциируются с хроническими формами кандидоза [57].

Крайне редко удастся выявить какую-либо одну причину, приводящую к стойкому рецидивированию патологического процесса. Как правило, наблюдается сочетание нескольких предрасполагающих факторов: сахарный диабет, патология

щитовидной железы, применение иммунодепрессантов, гормональных препаратов, присоединение заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, генетически-детерминированные иммунодефицитные состояния, бесконтрольное и длительное применение антибиотиков широкого спектра действия и т. д.

Существует два основных механизма поддержания хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза – реинфекция влагалища и рецидив, связанный с неполной элиминацией возбудителя. Имеются данные, что при хроническом рецидивирующим вульвовагинальном кандидозе постоянным резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт, так как грибы, высеваемые из влагалища, почти всегда обнаруживаются в фекалиях, причем у большинства и влагалищные, и интестинальные штаммы идентичны [115]. У 48 % женщин, страдающих хроническим рецидивирующим урогенитальным кандидозом, был диагностирован кандидоз кишечника [157]. Однако до сих пор вопрос о роли кишечных штаммов грибов рода *Candida* в развитии и поддержании хронических форм кандидоза влагалища остается нерешенным.

В настоящее время больший интерес также представляет поиск взаимосвязи между кандидозным поражением кишечника и хроническим течением воспалительного процесса во влагалище, обусловленного кандидозной инфекцией, а также разработка эффективного комплексного подхода к лечению сочетанной патологии.

Изучение этиологической структуры рецидивирующего вульвовагинального кандидоза проводилось в различных регионах России. По данным исследований, проведенных за период с 2006 по 2013 гг. на территории Московской, Ленинградской области, Челябинской области, установлено, что в 85–93 % случаев хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз был обусловлен видом *C. albicans*, на долю видов *C. non-albicans* соответственно пришлось 7–15 %. Однако, на территории Сибири и Дальнего Востока таких исследований ранее не проводилось [2; 105; 109].

Учитывая большой выбор антимикотических средств на фармацевтическом

рынке, легкую доступность их в приобретении, самолечение приводит к большим трудностям, приводящим к развитию резистентности грибов рода *Candida* и, как следствие, к сложностям в терапии хронических форм урогенитального кандидоза. Поэтому в настоящее время проблема лечения урогенитального кандидоза остается актуальной.

Анализ отечественных и зарубежных источников показал, что частые рецидивы хронических форм урогенитального кандидоза связаны с формированием резистентности грибов *Candida spp.* к системным антимикотикам, а именно флуконазолу как для культур *C. albicans*, так и *C. non-albicans* [78; 189; 196]. Однако, по результатам исследований Ю. В. Долго-Сабуровой и соавт. (2014), а также глобального многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk (2003–2008 гг. Россия), 94 и 97 % культур *Candida spp.* соответственно были чувствительны к флуконазолу [160].

Из известных противогрибковых препаратов особый интерес представляет группа полиеновых антибиотиков. На сегодняшний день чувствительность грибов рода *Candida* к натамицину очень высока, и клинико-лабораторное излечение наступает у 100 % пациенток с острым урогенитальным кандидозом [78] и у 88,3 % пациенток с ХРВБК [13].

Данные о чувствительности грибов рода *Candida* на сегодняшний день остаются противоречивыми, следовательно, и лечение пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом представляет большие трудности.

Всё вышеизложенное диктует необходимость проведения научных исследований, посвященных проблеме хронического вульвовагинального кандидоза, а именно изучению региональной этиологической структуры данной патологии и определение чувствительности к антимикотическим препаратам.

Степень разработанности темы диссертации

За последнее десятилетие в различных регионах России были проведены научные исследования, посвященные проблеме хронического рецидивирующего

вульвовагинального кандидоза, с изучением этиологической структуры и чувствительности грибов *Candida spp.* к антимикотическим препаратам. Анализ результатов исследований показал, что в этиологической структуре преобладают грибы *Candida albicans*, однако, данные о чувствительности, выделенных культур к антимикотикам значительно разнятся. Ранее изучение микробиоты кишечника у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом не проводилось. Также нет работ, в которых бы оценивались клинические особенности течения воспалительного процесса во влагалище, обусловленного грибами рода *Candida*, протекающего на фоне кандидозного дисбиоза кишечника. Всё это побудило к проведению настоящего исследования у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, проживающих на территории Иркутской области.

Цель исследования

Изучить видовой состав *Candida spp.*, выделенных из влагалища и кишечника у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, проживающих на территории Иркутской области, установить чувствительность грибов рода *Candida* к антимикотикам и на основании результатов исследований обосновать рациональную терапию хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

Задачи исследования

1. Изучить видовой состав грибов рода *Candida* при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе, выделенных из влагалища и кишечника у женщин Иркутской области в 2009–2012 гг.
2. Изучить чувствительность *Candida spp.*, выделенных из влагалища и кишечника, диско-диффузионным методом к флуконазолу, итраконазолу, клотримазолу, амфотерицину В, кетоконазолу, нистатину.
3. Провести сравнительный анализ чувствительности грибов рода *Candida* к двум полиеновым антимикотикам: нистатину и натамицину.

4. Проанализировать течение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, в том числе, сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника.

5. Оценить эффективность лечения обострений хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, в том числе, сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника, натамицином.

6. Провести сравнительный анализ эффективности поддерживающей терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза натамицином, флуконазолом, клотримазолом.

Научная новизна

Исследование видового состава грибов *Candida spp.* у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, проживающих на территории Иркутской области, показало, что основным возбудителем кандидоза влагалища и кишечника является *C. albicans* (соответственно 80 % и 77,9 %). Удельный вес видов *C. non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*) составил во влагалище 20 %, в кишечнике – 22,1 %. У 89,7 % пациенток культуры грибов рода *Candida*, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичными.

Получены новые данные о чувствительности грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам у пациенток Иркутской области и доказана наибольшая чувствительность их (100 %) к нистатину как для культур *C. albicans*, так и для *C. non-albicans*. Наименьшая чувствительность грибов *C. albicans*, выделенных из влагалища и кишечника, установлена к системным противогрибковым препаратам и составила: 66,7 и 60,4 % к флуконазолу и 63,3 и 69,8 % – к итраконазолу соответственно. Сто процентов культур *C. krusei* и 100 % культур *C. glabrata*, выделенных из влагалища и кишечника, были резистентны к флуконазолу. Тридцать пять целых пять десятых процента культур *C. krusei*, выделенных из влагалища и 27,3 % культур, выделенных из кишечника, были чувствительны к итраконазолу. 46,2 % культур *C. glabrata*, выделенных из влагалища и 100 % культур, выделенных из кишечника, были чувствительны к

итраконазолу.

Впервые проведен сравнительный анализ минимальной ингибирующей концентрации двух полиеновых антимикотиков натамицина и нистатина, показавший более высокую активность натамицина по отношению к грибам рода *Candida*.

Для изучения минимальной ингибирующей концентрации полиеновых антимикотиков впервые применен метод последовательной экстракции активных веществ. Установлено, что большинство культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища (95,3 %) и кишечника (95,6 %), чувствительны к наиболее низким концентрациям натамицина и 94,6 и 95,6 % соответственно – к высоким концентрациям нистатина.

При обследовании 150 пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, проживающих на территории Иркутской области, у 50 (33,3 %) из них установлен диагноз кандидозного дисбиоза кишечника, который клинически характеризовался снижением аппетита у 90 %, флатуленцией – у 94 %, абдоминальным дискомфортом и метеоризмом – у 80 %, нарушением стула (запоры от 2 до 5 дней – у 48 %, кашицеобразный стул от 1 до 3 раз в сутки – у 52 %).

Установлено, что включение в план лечения обострения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в сочетании с кандидозным дисбиозом кишечника натамицина в двух лекарственных формах – вагинальных свечей и пероральных кишечнорастворимых таблеток для одновременной санации двух локусов является высокоэффективным: 100 % этиологической и 100 % клинической излеченности.

Предложена новая схема поддерживающей терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза: интравагинальное назначение натамицина по 100 мг на ночь в течение 3-х дней перед очередной менструацией. В настоящем исследовании ее клиническая и этиологическая эффективность составила 98 %.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования выявлены эпидемиологические особенности хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин Иркутской области в период 2009–2012 гг. В этиологической структуре хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза преобладают грибы *C. albicans*, на долю которых приходится 80 %, на долю *C. non-albicans* – 20 %.

Показана наибольшая чувствительность культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища и кишечника у женщин Иркутской области с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, к антимикотику полиенового ряда натамицину и наименьшая чувствительность к системным антимикотикам – флуконазолу и итраконазолу.

Результаты исследования показали высокую клинико-лабораторную эффективность (100 %) натамицина в двух лекарственных формах – влагалищных свечах и пероральных таблетках при лечении обострения у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, протекающим на фоне кандидозного дисбиоза кишечника. Эффективность поддерживающей терапии хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза натамицином по 100 мг 1 раз на ночь в течение трех дней перед менструацией составила 98 %, в то время как флуконазолом по 150 мг 1 раз в неделю перорально – 76 %, клотримазолом по 500 мг 1 раз в неделю интравагинально – 80 %.

Методология и методы диссертационного исследования

Настоящая работа выполнена согласно принципам доказательной медицины в дизайне динамического клинического наблюдения и лабораторных исследований. Основой методологии диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания, а также данные ранее проведенных исследований в России и зарубежом, по этиологии, клинической картины, лабораторной диагностики и эффективности терапии. В исследовании

использованы следующие методы: клинические, лабораторные и статистические. Объектом исследования явились пациентки, страдающие хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом; предметом исследования – грибы *Candida spp.*, выделенные из влагалища и кишечника.

Положения, выносимые на защиту

1. Видовой состав грибов рода *Candida* у пациенток Иркутской области при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе, выделенных из влагалища и кишечника, практически идентичен.

2. Наибольшей активностью по отношению к возбудителям кандидоза влагалища и кишечника обладают полиеновые антимикотики. Чувствительность грибов рода *Candida*, выделенных из влагалища и кишечника у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, оказалась наиболее высокой к натамицину и нистатину, а наиболее низкой – к флуконазолу и итраконазолу.

3. Комплексное лечение сочетанного кандидоза влагалища и кишечника натамицином в виде вагинальных свечей и кишечнорастворимых таблеток при обострении хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза является высокоэффективным (100 %).

4. Поддерживающая терапия при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе натамицином в форме влагалищных суппозиторий превосходит по эффективности (98 %) стандартные методики (прием флуконазола перорально – 76 % и клотримазола внутривлагалищно – 80 %).

Степень достоверности

Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством обследуемых пациенток (150 женщин), страдающих хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, о чём свидетельствуют записи амбулаторных карт, представленных на проверку первичной документации. Диагноз хронического рецидивирующего

вульвовагинального кандидоза установлен на основании жалоб, анамнеза заболевания и клинической картины и в дальнейшем подтверждён результатами лабораторных исследований. Оценка динамики состояния пациенток в течение всего периода наблюдения (6 месяцев), а также эффективности проведённой терапии подтверждена статистическим анализом. Достоверность различий сравниваемых групп определяли с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для классификации полученных результатов и выбора наиболее информативных признаков использовали дискриминантный анализ, оценивая различие между группами с помощью расстояния Махаланобиса.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: конференции дерматовенерологов Сибирского Федерального округа (Иркутск, 2012); 79-ой и 81-ой всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2012, 2014), заседаниях Иркутской региональной общественной организации «Общество дерматовенерологов и косметологов» (Иркутск, 2013, 2014, 2015).

Диссертационная работа апробирована на объединенном заседании кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, кафедры дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Иркутск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01200304318.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в настоящем исследовании, внедрены в практику

работы Иркутского областного кожно-венерологического диспансера; Братского областного кожно-венерологического диспансера; Бурятского республиканского кожно-венерологического диспансера; Якутского республиканского кожно-венерологического диспансера; Краевого кожно-венерологического диспансера (г. Хабаровск); Амурского областного кожно-венерологического диспансера; Краевого кожно-венерологического диспансера (г. Барнаул).

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, на кафедре дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета и Сибирского государственного медицинского университета. По результатам исследования издано учебное пособие «Хронический урогенитальный кандидоз» (Иркутск, 2013).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 196 источниками, из которых 59 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 37 таблиц и 11 рисунков.

Личный вклад автора

Автор разработал план и дизайн настоящего исследования. Автор

самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы. Автор лично осуществлял клиническое обследование и дальнейшее наблюдение пациентов, забор биологического материала, принимал непосредственное участие в проведении лабораторных исследований, формулировал диагнозы и разрабатывал схемы лечения. Весь материал, полученный в процессе настоящего исследования, собран, проанализирован, скомпонован, статистически обработан лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность урогенитального кандидоза

Микробиота урогенитального тракта (УГТ) женщин репродуктивного возраста представляет собой единую слаженную функционирующую систему различных микроорганизмов.

Нормальная микробиота влагалища состоит из облигатных и транзиторных представителей [44]. Микроорганизмы, входящие в состав облигатной микрофлоры, постоянно присутствуют в микробиоте влагалища и препятствуют попаданию патогенных бактерий. Транзиторные микроорганизмы попадают во влагалище из окружающей среды и при нормальном качественном и количественном составе облигатной микробиоты длительно не существуют в экосистеме влагалища, элиминируясь представителями облигатной микробиоты.

В состав условно-патогенной микробиоты (УПМ) влагалища входят дрожжеподобные грибы рода *Candida*. При низкой концентрации эти микроорганизмы безопасны, при повышении – способны вызвать воспаление.

Избыточному росту грибов препятствуют факторы местной защиты:

1) высокий уровень лактобацилл, который в норме должен составлять 10^7 КОЕ/мл (95 % всей массы микробиоты влагалища). Лактобациллы способны продуцировать лизоцим, перекись водорода, молочную кислоту, которая определяет кислую среду влагалища. Этого достаточно для подавления патогенной и условно-патогенной микробиоты;

2) антифугальные и антимикробные факторы, секретируемые слизистой влагалища: трансферрин, лактоферрин, лизоцим, церулоплазмин, белки острой фазы;

3) иммунные факторы: фагоциты, макрофаги, нейтрофилы, антитела, которые представлены всеми классами иммуноглобулинов [24; 71; 128].

Слизистая оболочка влагалища, в отличие от слизистой кишечника, не имеет организованных лимфоидных скоплений, однако на всем протяжении

слизистой влагалища имеются Т-лимфоциты. Т-лимфоциты продуцируют противовоспалительные цитокины, а также вырабатывают гамма-интерферон, который непосредственно уничтожает возбудителей, попадающих во влагалище, и сдерживает избыточный рост УПМ [188]. Кроме того, Т-лимфоциты сдерживают избыточную бактерицидную активность нейтрофилов, что способствует поддержанию постоянного количества лактобацилл в микробиоте влагалища [113; 156; 172].

В настоящее время число заболеваний, вызванных представителями УПМ, имеет выраженную тенденцию к росту. Не является исключением УГК, который сохраняет за собой стойкие лидирующие позиции среди инфекций влагалища и занимает второе место, по данным отечественных авторов, уступая трихомониазу и бактериальному вагинозу [43; 80]. В структуре всех инфекционных вульвовагинатов на долю УГК приходится от 24 до 45 % [69; 88].

По данным зарубежных авторов, УГК является самой частой урогенитальной инфекцией в мире, на долю которой приходится от 30 до 50 % в этиологической структуре инфекционных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта [155, 167]. В соответствии с МКБ-10, УГК не является инфекцией, передаваемой половым путем, и с 1999 г. в России отменен статистический учет показателей заболеваемости по данной инфекции. Однако в период с 1993 по 1998 гг., по данным официальной статистики, отмечено увеличение показателей заболеваемости в 3,2 раза [120].

Эпизод острого УГК один раз переносит практически каждая женщина. По данным официальной статистики, на долю острого кандидозного воспаления в структуре УГК приходится от 70 до 80 % [75; 93; 114; 120]. Пятьдесят процентов женщин имеют повторный эпизод УГК, который может возникнуть в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после успешной терапии предыдущего острого УГК [3; 4; 39]. По данным А. Р. Низаевой (2007), в течение 6 месяцев после эпизода острого УГК у 20–22 % женщин развиваются два и более рецидива. Бессимптомными носительницами возбудителя, по данным различных авторов, являются от 15 до 20 % женщин [63; 118].

В последнее время все чаще стали регистрироваться хронические формы течения УГК, доля которых составляет от 5 до 15 % [78].

Урогенитальным кандидозом, как правило, страдают женщины репродуктивного возраста. Однако в последнее время все чаще стали регистрироваться случаи возникновения УГК у девочек и подростков [121]. Так, по данным А. В. Рутинской (2011), основным этиологическим фактором в развитии вульвовагинитов у девочек в «нейтральном» и препубертатном периодах являются грибы рода *Candida*, на долю которых приходится около 35 %. Редко УГК выявляется у женщин в периодах пери- и постменопаузы [63].

К 25-летнему возрасту, по данным Л. С. Логутовой и соавт. (2008), УГК переносят более чем половина женщин, а к периоду перименопаузы УГК в анамнезе имеют 75 % женщин [147].

Урогенитальный кандидоз может быть ассоциирован с другими инфекциями вульвы и влагалища. По данным Е. В. Наумкиной и соавт. (2008), УГК у 27,9 % пациенток ассоциируется с микоуреаплазменной инфекцией, у 8,3 % – с бактериальным вагинозом, у 16,2 % – с неспецифическими воспалительными процессами.

Таким образом, с учетом развития заболевания в молодом возрасте, наибольшей встречаемости кандидозного поражения вульвы и влагалища у женщин детородного возраста, неуклонного роста хронических форм, УГК на сегодняшний день представляет действительно актуальную проблему медицины.

1.2 Этиологическая структура хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Возбудителем УГК являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Род *Candida* насчитывает около 196 видов [106]. Наиболее часто выявляемым возбудителем УГК является *C. albicans*, на долю которого в этиологической структуре хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВБК) приходится от 80 до 93 % [2; 26; 73; 105; 109; 137; 153; 187; 192;].

Однако в этиологической структуре ХРВБК за последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению видов *C. non-albicans* [141], на долю которых приходится 10–17 % [15; 163]. Среди видов *C. non-albicans* наиболее часто встречаются *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, реже – *C. guilliermondi*, *C. kefyr* и др. [74; 94; 138; 141].

По данным Ю. К. Скрипкина и соавт. (2011), у 20 % женщин с ХРВБК при исследовании отделяемого из различных отделов УГТ обнаруживаются разные виды грибов рода *Candida*, соответственно с разной чувствительностью к противогрибковым препаратам.

Ранее считалось, что виды *C. non-albicans* являются непатогенными сапрофитами нормальной микробиоты человека и редко или вообще не вызывают воспалительного процесса [106]. Однако за последнее десятилетие отмечен рост хронических форм УГК, обусловленных видами *C. non-albicans*. Так, *C. glabrata* при ХРВБК чаще всего выявляется у пациенток с сахарным диабетом (СД), ВИЧ-инфицированных женщин [181; 191]. Известны два случая системного инфицирования женщин и их плодов, а также два смертельных случая новорожденных детей с врожденной инфекцией, обусловленной *C. Glabrata* [6]. *C. krusei* чаще регистрируется у пациенток с иммунодефицитными состояниями [95; 96; 158; 177].

1.3 Клинические проявления урогенитального кандидоза

Клинически УГК чаще проявляется в виде вульвита, вульвовагинита. Также в последнее время регистрируются: кандидозный цервицит, бартолинит, уретрит, кандидозное поражение кожи перианальной области и паховых складок [39; 42; 120].

Выделяют три клинических формы УГК: кандидоносительство, острый УГК, хронический УГК.

Первые две формы представляют собой неинвазивное поражение. Инфекционный процесс при этом локализуется в поверхностных слоях слизистой

оболочки, без проникновения в глубокие слои. Более глубокая инвазия слизистой контролируется динамическим равновесием между грибами и макроорганизмом. При изменениях в системе резистентности макроорганизма рост грибов может усиливаться с образованием псевдомицелия [154], что может привести к стойкой колонизации и хроническому течению воспалительного процесса [167; 193].

Кандидоносительство – это состояние, характеризующееся колонизацией дрожжеподобными грибами слизистых оболочек УГТ без отсутствия симптомов заболевания. У 10–20 % небеременных женщин репродуктивного возраста отмечается бессимптомное носительство [63; 87]. Кандидоносительство чаще всего выявляется у пациенток при профилактических или динамических осмотрах. Единственным подтверждением такого состояния являются результаты лабораторного микроскопического исследования: при исследовании нативного или окрашенного препарата определяются почкующиеся формы дрожжеподобных грибов [47].

При снижении резистентности организма и образования грибами псевдогрибов может развиваться острый кандидоз [114; 140].

Острый кандидоз клинически проявляется всеми признаками острого воспаления. Женщину беспокоит изнуряющий зуд, интенсивное жжение, болезненность при мочеиспускании и половых контактах. При осмотре отмечается яркая гиперемия вульвы и выраженный отек. Нередко на фоне гиперемии можно увидеть линейные болезненные трещины, эрозии, многочисленные эксфолиации. Трещины могут локализоваться на вульве, задней спайке влагалища и в перианальной области. Отмечается обильное количество отделяемого из влагалища, чаще «творожистого» или «крошковидного», реже – густого сливкообразного характера. Выделения имеют нерезкий кисловатый запах, белого или желтовато-белого цвета. На наружных половых органах зачастую можно увидеть белый «крошковатый» налет.

При осмотре пациентки в зеркалах отмечается отек и яркая гиперемия стенок влагалища и шейки матки. При этом слизистая массивно обложена белым налетом, выделения в заднем своде влагалища обильные. Осмотр пациентки в

таком состоянии сопровождается выраженной болезненностью [43; 92]. При этом уровень рН вагинального отделяемого в пределах нормы, аминотест отрицательный [47].

В последнее время возрос интерес к хронической форме УГК в связи с неуклонным ростом заболеваемости, трудностью терапии и развивающимися осложнениями.

Хронический УГК характеризуется длительностью заболевания более двух месяцев. Выделяют две клинические формы течения процесса:

- рецидивирующая, при которой наблюдается 4 и более обострений в год, доказанных лабораторно;
- персистирующая, при которой симптомы заболевания сохраняются постоянно, немного уменьшаясь после лечения [115; 163].

Мнение авторов о возможной реинфекции кандидоза от полового партнера на сегодняшний день остается обсуждаемым. Так, по данным исследования Е. А. Левончук (2008) установлено, что у половины женщин с ХРВБК половые партнеры имеют клинические проявления кандидозного баланопостита, а у 21,7 % – при микроскопии уретрального отделяемого обнаруживаются грибы рода *Candida* без клинических проявлений. Кроме того, отмечено, что проявление кандидозной инфекции у 13 % мужчин отмечается сразу после полового контакта. Поэтому, по мнению автора, у таких пациенток целесообразно пролечить полового партнера. Напротив, по данным D. A. Patel et al. (2004), лечение полового партнера не предотвращает рецидива вульвовагинального кандидоза даже при наличии кандидозного баланопостита.

Женщины с ХРВБК предъявляют жалобы на умеренный зуд, который может усиливаться перед менструацией [119] и стихать в период менструации, иногда зуд может беспокоить и после окончания очередной менструации [92; 106; 124]. Зуд может усиливаться после физической нагрузки, при тепловых процедурах, при использовании синтетического белья и прокладок на каждый день. По наблюдениям М. И. Курдиной (2011), у пациенток с ХРВБК, обусловленным видами *C. non-albicans*, зуд превалирует над жжением. Также

женщину могут беспокоить незначительное жжение, ощущение дискомфорта и болезненности в области наружных половых органов, большее количество женщин отмечают диспареунию [55; 56; 93; 166]. Жалобы на умеренные выделения из влагалища характерны для большинства пациенток.

Объективно отмечается застойная гиперемия, умеренная инфильтрация слизистой оболочки вульвы. Нередко можно увидеть атрофию слизистой, линейные трещины, лихенификацию. Может быть выражена сухость больших и малых половых губ. В складках между большими и малыми половыми губами часто отмечается налет желтовато-белого цвета, кремообразной консистенции. У некоторых пациенток на коже наружных половых органов имеются единичные папулы, эрозии. В воспалительный процесс может вовлекаться кожа паховых и перианальных складок, внутренней поверхности бедер [42; 106]. Выделения при ХРВБК желтовато-белого цвета, умеренные или скудные, сметано- или сливкообразного характера [2].

При осмотре пациенток в зеркалах отмечается застойная гиперемия и незначительная или умеренная отечность стенок влагалища и шейки матки, умеренное количество отделяемого в заднем своде влагалища [95; 96;].

1.4 Осложнения урогенитального кандидоза

Состояние кандидоносительства имеет большое значение в акушерско-гинекологической и неонатальной практике, потому что влечет за собой ряд серьезных осложнений как со стороны матери, так и ребенка. По данным Т. В. Ивахнюк и соавт. (2010), у новорожденных, родившихся естественным путем и путем кесарева сечения от матерей с кандидоносительством во влагалище, отмечается высокая контаминация грибами рода *Candida* слизистой ротовой полости, верхних дыхательных путей, а также наблюдается поражение грибами кожи.

За последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных новорожденных детей возросла с 1,9 до 15,0 % [88].

При возникновении острого кандидоза у беременных женщин риск самопроизвольного выкидыша на ранних сроках и угроза прерывания беременности увеличивается в 1,5 раза, а инфицирование плода и новорожденного – в 2,4 раза. По наблюдениям Г. Н. Буслаевой (2005), низкая масса тела ребенка при рождении (менее 1 500 г) и гестационный возраст менее 32 недель могут являться достоверным фактором (2,0–4,5 %) инвазивной формы кандидозного поражения у новорожденного и у 25–50 % – причиной гибели новорожденного. С. М. Engelhart et al. (1998) описали случай внутриутробной гибели плода на 21-й неделе беременности, причиной которой явился кандидозный сепсис.

Урогенитальный кандидоз, по данным А. Ф. Куперта и соавт. (2008), часто осложняет течение родов, сопровождаясь разрывами промежности, стенок влагалища, шейки матки. Такие пациентки попадают в группу высокого риска по развитию послеродового кандидозного эндометрита. По данным О. А. Гейро (2007), наличие УГК во время беременности увеличивает частоту инфицирования околоплодных вод грибами рода *Candida*.

Из всех внутриутробных инфекций на долю инфицирования плода грибами рода *Candida* приходится 30 %. Этот процесс может реализоваться двумя путями: антенатально и интранатально. Инфицирование в интранатальном периоде регистрируется чаще и составляет около 90 % от общей доли неонатального кандидоза. Клинически неонатальный кандидоз может протекать в виде:

- локализованного воспаления (дерматит, конъюнктивит, стоматит, глоссит, ринит, пневмония);
- генерализованного воспаления (миокардит, эндокардит, пиелонефрит, энтероколит, энцефалит) [8; 102].

Грибы рода *Candida* играют ведущую роль в развитии катетеризационного сепсиса у новорожденных [103].

Острый УГК при несвоевременном обращении к врачу, самолечении, нерациональной терапии может перейти в одну из форм хронического воспаления.

Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз опасен распространением инфекции на другие органы и системы. При изменениях в системе резистентности макроорганизма может произойти рост грибов с образованием псевдогифов [167; 193]. В результате грибы внедряются в слизистую оболочку с поэтапным преодолением эпителиального барьера, соединительной ткани собственной пластинки, тканевых и клеточных защитных механизмов с конечным попаданием в сосуды, по которым с потоком крови происходит диссеминация инфекции в органы и системы [155; 167; 182; 186].

В последнее время все чаще стал регистрироваться инвазивный кандидоз, возбудителями которого у 70–85 % пациентов являются *C. albicans*. Как правило, такая форма регистрируется у пациенток с гематологическими заболеваниями, перенесших операции по трансплантации сердца, легких, абдоминальные хирургические вмешательства, в палатах реанимации и интенсивной терапии [15; 92]. Смертельные исходы при кандидозном сепсисе, вызванные видами *C. non-albicans*, обусловлены чаще всего *C. glabrata* и *C. tropicalis* [165]. Необходимо отметить, что нередко генерализованный кандидоз является маркером ВИЧ-инфекции [83].

За счет длительного хронического течения воспалительного процесса все чаще стали регистрироваться такие клинические формы, как кандидозный цервицит, бартолинит, уретрит, кандидозное поражение кожи перианальной области и паховых складок [3; 4; 39; 42; 64; 120]. При культуральном исследовании влагалищных и цервикальных выделений у женщин с патологией шейки матки, сопровождающихся вульвовагинитами, чаще всего выявляются возбудители УПМ, при этом на долю кандидозной инфекции приходится 63,3 % [86].

По современным данным, ХРВБК часто выявляется у женщин с дистрофическими заболеваниями вульвы: крауроз, лейкоплакия, склероатрофический лихен [100].

Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз выявляется у 5 % пациенток со вторичным бесплодием [127], в этиологической структуре всех

эндометритов на долю кандидозного поражения приходится до 8 % [62].

Грибы рода *Candida* при ХРВБК могут вызывать микогенную сенсibilизацию и аллергические реакции, которые могут протекать по любому из 4 типов аллергических реакций. При ХРВБК гиперчувствительность немедленного типа к аллергену *C. albicans* выявляется у 28,9 % женщин [57]. Кроме того, у 20 % пациенток с ХРВБК отмечается ассоциация течения патологического процесса в УГТ с atopическими состояниями, такими как аллергический ринит, пищевая аллергия [45].

Кроме того, проявления ХРВБК существенно снижают качество жизни женщин, нарушая благополучие в целом и в семейной жизни, нередко доставляя физический и психологический дискомфорт [72].

1.5 Факторы, оказывающие влияние на течение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Факторы риска, способствующие стойкой хронизации УГК, можно разделить на несколько групп [92]:

1) Физиологические факторы: в эту группу относят беременность. За счет увеличения уровня эстрогенов и прогестерона отмечается повышение адгезивных свойств эпителиоцитов. Гиперэстрогемия способствует повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению в них количества гликогена, при расщеплении которого образуется глюкоза – питательная среда для грибов. Разрыхление слизистой оболочки влагалища, уменьшение ороговения поверхностных клеток способствует проникновению грибов в более глубокие слои слизистой, что обуславливает длительное течение патологического процесса [48; 55; 56; 149; 171; 186].

2) Механические факторы: ношение внутриматочной спирали (особенно длительное ношение), диафрагмы, спонжей способствуют колонизации слизистой влагалища грибами в связи с тем, что обладая высокой гидрофильностью, грибы рода *Candida* могут заселять поверхности инородных тел.

К избыточному росту грибов также приводит использование презервативов, спермицидных средств. Первый половой контакт, наличие нескольких половых партнеров приводят к смешиванию микробиоты и изменению pH среды влагалища, что способствует развитию ХРВБК [173].

Нетрадиционные половые контакты (оро-генитальные, ано-генитальные), зачастую приводят к хроническому течению воспалительного процесса, при этом у таких пациенток чаще идентифицируются грибы *C. non-albicans*: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* [45; 170; 175].

Тесная синтетическая одежда, несоблюдение гигиенических условий, использование прокладок на каждый день, жаркий климат создают «парниковые» условия для продуктивного развития грибов [3; 4; 92; 107].

3) Эндокринные факторы: неконтролируемый или недостаточно контролируемый СД, при котором в секрете различных желез содержится большое количество глюкозы [161]. Кроме того, у таких пациенток наблюдается снижение фагоцитарной активности и неспецифической резистентности организма. При этом грибы начинают образовывать псевдогифы, могут проникать очень глубоко в слизистый слой влагалища, а оттуда в сосуды [151]. Такое состояние может привести к гематогенной диссеминации возбудителя и генерализованному кандидозному поражению органов и систем [67; 72; 95; 96; 168; 182].

Уровень сахара в крови более 10 ммоль/л приводит к уменьшению подвижности нейтрофилов, замедлению хемотаксиса и фагоцитоза, а также к нарушению формирования иммуноглобулинов всех классов. Глюкоза может накапливаться в самих нейтрофилах. По данным Г. А. Мельниченко и соавт. (2006), у грибов рода *Candida* под действием глюкозы индуцируется синтез белка, который существенно облегчает адгезию грибов к эпителиальным клеткам и фагоцитам, значительно меняя их функциональные особенности. По данным V. John-Paul et al. (2008), у пациенток с сахарным диабетом в этиологической структуре УГК чаще преобладают виды *C. non-albicans*.

Патология щитовидной железы, протекающая с ее гипофункцией, также

может быть причиной формирования хронического воспалительного процесса [70].

4) Ятрогенные факторы. К этой группе относят длительный и бесконтрольный прием антибиотиков в результате чего происходит подавление не только патогенной, но и нормальной микробиоты и, в первую очередь, лактобацилл; угнетаются механизмы иммунной защиты, на фоне этого увеличивается рост и активность УПМ [111; 133; 150]. Кроме того, прием некоторых антибиотиков стимулирует развитие защитных биопленок грибами. По данным L. McCool et al. (2008), этот процесс стимулируют терапевтические дозы тетрациклинов.

Прием кортикостероидов приводит к нарушению углеводного обмена с накоплением гликогена в слизистой влагалища, снижению иммунитета на местном уровне и к увеличению резистентности грибов к антимикотическим препаратам [41; 119]. Прием иммуносупрессоров приводит к подавлению иммунитета как системного, так и на местном уровне. Прием оральных контрацептивов ведет к повышению уровня эстрогенов, что влечет за собой повышенное содержания гликогена в эпителиоцитах, в связи с чем усиливается рост грибов [123; 190].

Самолечение, большой выбор антимикотических средств на фармацевтическом рынке, легкая доступность их в приобретении зачастую приводят к формированию хронического течения УГК.

5) Иммунодефицитные состояния. В эту группу относят, в частности, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), которые часто сопутствуют ХРВБК. По данным В. И. Краснопольского и соавт. (2003), 54,8 % женщин, страдающих ХРВБК, связывают начало заболевания с проведением антибактериальной терапии по поводу лечения ИППП, даже несмотря на одновременный прием с антибиотиками антимикотических препаратов.

ВИЧ-инфекция также способствует развитию ХРВБК. Установлено, что чем ниже индекс CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-положительных женщин, тем выше вероятность развития ХРВБК [54; 145; 174].

6) Профессиональные факторы, предрасполагающие к экзогенному заражению грибами: в группу риска входят женщины, чья работа связана с переработкой овощей, фруктов; работницы фармацевтических комбинатов с производством антибиотиков, белковых, витаминных препаратов и других биологических веществ [111].

Зачастую не удается установить только одну причину ХРВБК, и у большинства больных выявляется несколько предрасполагающих факторов, способствующих хронизации воспалительного процесса. В связи с этим требуется комплексный подход к диагностике и лечению ХРВБК. Это диктует необходимость рассматривать ХРВБК как заболевание всего организма в целом, а не только УГТ.

1.6 Лабораторные методы исследования кандидозной инфекции урогенитального тракта

Установление диагноза УГК не является затруднительным при визуальном осмотре. Обязательным в обследовании женщин с ХРВБК является исключение наличия ИППП [25]. Для подтверждения инфекционного процесса, обусловленного грибами рода *Candida*, применяют следующие методы:

- микроскопический метод исследования нативного и окрашенного препарата по Граму и метиленовым синим. В результате этого метода можно оценить степень воспалительной реакции с подсчетом количества лейкоцитов в поле зрения, проведя анализ микробиоты, а также обнаружить элементы гриба (единичные почкующиеся клетки, псевдомицелий, бластоконидии, псевдогифы);
- культуральный метод используется, как правило, при хроническом течении воспалительного процесса, для количественной оценки возбудителя. Грибы рода *Candida* хорошо растут на твердой среде Сабуро и среде Никерссона. Диагностически значимым является титр более 10^3 КОЕ/мл. В результате культурального метода можно выделить и накопить чистую культуру гриба для последующей видовой идентификации и определения чувствительности к

антибиотикам [16; 39; 46; 47; 149]. Определение чувствительности возможно осуществить диско-диффузионным методом, при этом диски пропитывают определенным раствором лекарственного вещества, методом диффузии антибиотика в питательную среду с последующим высевом чистой культуры.

Количественные молекулярно-биологические методы (ПЦР) также могут применяться для идентификации грибов рода *Candida*. Методы прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), серологические методы в настоящее время для диагностики УГК не рекомендованы.

1.7 Кандидозный дисбиоз кишечника

Грибы рода *Candida* в кишечнике, также как и в УГТ, являются представителями УПМ, и их доля в микробной популяции ничтожно мала и не превышает 10^4 КОЕ/г фекалий. Избыточный рост колоний регулируется звеньями неспецифического иммунитета – мононуклеарными фагоцитами (моноциты) и нейтрофильными лейкоцитами. Ограничивают рост грибов рода *Candida* адекватный баланс десквамации и регенерации эпителиоцитов, мукополисахариды слизи. Нормальная микробиота вырабатывает вещества с антибактериальной активностью (бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты), которые предотвращают внедрение патогенных микроорганизмов и избыточный рост УПМ. При нарушении регуляции количества колоний грибов рода *Candida* развивается кандидозный дисбиоз кишечника (КДК) [132; 135].

Наиболее часто ХРВБК ассоциируется с дисбиозом кишечника с повышенным содержанием грибов рода *Candida*. КДК – это поражение его слизистой оболочки дрожжеподобными грибами рода *Candida*. На долю КДК приходится около 31 % от всех дисбиозов кишечника [131].

В этиологической структуре КДК превалируют грибы *C. albicans*, на долю которых приходится 83–90 % [17; 122]. Среди видов *C. non-albicans* чаще обнаруживаются *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*. По данным зарубежных авторов, удельный вес *C. non-albicans* в структуре КДК в последнее время имеет

тенденцию к увеличению.

По механизму развития КДК различают:

- неинвазивный кандидоз кишечника, который не связан с трансформацией грибов в псевдомицелий, при этом не происходит внедрения грибов в слизистую. В основе воспалительного процесса лежит действие метаболитов грибов, всасывающихся в кишечнике, при избыточном росте последних [131];

- инвазивный кандидоз кишечника, который связан с трансформацией грибов в псевдомицелий, при этом происходит внедрение грибов в слизистую оболочку.

Этапы развития КДК соответствуют таковым при УГК.

К факторам риска, ведущим к развитию КДК, относят: физиологические и врожденные иммунодефициты, онкологические заболевания, аутоиммунные и аллергические заболевания, детский и старческий возраст, трансплантацию органов, эндокринопатии, длительный прием гормональных препаратов.

Прием антибактериальных препаратов может привести к развитию антибиотик-ассоциированной диареи, при которой практически всегда происходит повышение количества грибов рода *Candida* в кишечнике [142; 164; 185]. Дисбиоз всегда вторичен и не является самостоятельным заболеванием [40; 51; 130; 135].

Диагноз КДК устанавливается при наличии трех критериев:

- 1) рост *Candida spp.* свыше 1 000 КОЕ/г при посеве кала;
- 2) лабораторно подтвержденный дефицит облигатной микробиоты кишечника (ниже 10^8 КОЕ/г);
- 3) симптомы раздражения кишечника, особенно возникающие после терапии антибактериальными средствами [122].

Выделяют три клинических варианта проявлений роста грибов рода *Candida* в кишечнике:

- 1) кандидоносительство (неинвазивный процесс);
- 2) дисбиоз кишечника с избыточным ростом *Candida spp.* (неинвазивный

процесс);

3) кандидозный колит (инвазивный процесс) [131].

Все три клинические варианта представляют собой соответствующие этапы развития кандидозной инфекции в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), переходя из одной в другую [143].

Установить наличие инвазии гриба в слизистую оболочку можно только по данным биопсии.

По данным отечественных и зарубежных источников, установить инвазивность воспалительного процесса для «открытых» систем, таких как ЖКТ, УГТ, удается у 10–15 % пациентов. С точки зрения патологической анатомии, инвазия предусматривает собой обязательное внедрение псевдомицелия грибов в слизистую оболочку. Однако маленький объем биоптата и однократность забора материала не позволяет сразу обнаружить инвазию, для этого нужна обязательная серийность забора, что в действительной клинической практике представляет большие трудности. Поэтому по косвенным признакам возможной инвазии, к которым относятся часто встречающиеся почкующиеся формы дрожжеподобных клеток в биоптате, высокое содержание грибов рода *Candida* в кале, и по развивающейся клинической картине со стороны ЖКТ можно предположить инвазивное кандидозное воспаление [126; 162].

В связи с вышесказанным, деление на клинические варианты поражения грибами рода *Candida* ЖКТ очень условно.

В практической деятельности врача чаще всего встречается неинвазивное кандидозное поражение, то есть второй клинический вариант. Характерных клинических симптомов при КДК нет. Как правило, состояние больных остается удовлетворительным. Пациентов беспокоит умеренный абдоминальный дискомфорт, флатуленция, метеоризм, изменение в консистенции и частоте стула: чаще он кашицеобразный, до 2–3 раз в сутки, некоторые пациенты предъявляют жалобы на ощущение неполного опорожнения кишечника, на обострения аллергических и псевдоаллергических заболеваний с клиническими проявлениями на коже [40; 122; 136]. Некоторые больные с КДК предъявляют

жалобы на зуд и жжение в перианальной области. При осмотре наблюдаются все проявления перианального дерматита: гиперемия и мацерация с четкими границами, также может отмечаться шелушение, линейные трещины и эрозии.

В последние годы рассматривается гипотеза о том, что КДК, особенно длительно текущий, является, возможно, этиологическим фактором синдрома хронической усталости (СХУ), так как жалобы, предъявляемые больными с КДК и с СХУ, одинаковы [60]. Известно, что при СХУ происходит подавление Т-клеток слизистых оболочек, а *C. albicans* обладает такими же свойствами, поэтому значительная часть больных с СХУ дает положительный ответ на противогрибковую терапию и гипоуглеводную диету [30].

1.8 Литературные данные о связи урогенитального кандидоза и кандидозного дисбиоза кишечника

В настоящее время рассматриваются две теории патогенеза ХРВБК:

- 1) рецидивы ХРВБК связаны с реинфекцией влагалища;
- 2) рецидивы ХРВБК связаны с неполной элиминацией возбудителя со слизистой оболочки при лечении антимикотическими препаратами, которые приводят лишь к уменьшению количества грибов рода *Candida*.

По данным J. D. Sobel (2006), персистенция микроорганизма во влагалище считается наиболее вероятной причиной рецидивирования УГК и объясняется особенностями локального иммунного ответа, а именно реакцией гиперчувствительности на *Candida*, при этом даже небольшой рост гриба у таких женщин вызывает признаки вагинита.

Развитие рецидива УГК гипотетически возможно из-за попадания грибов рода *Candida* во влагалище из эндометрия и кишечника. Ранее проведенными исследованиями установлено, что эндометрий не может быть источником грибов рода *Candida* для слизистой влагалища [90; 119].

Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы показал, что мнения авторов по вопросу о реинфекции слизистой УГТ из кишечника грибами

рода *Candida* при ХРВБК расходятся.

С одной стороны, имеются данные, что при ХРВБК постоянным резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит ЖКТ, так как грибы рода *Candida*, высеваемые из влагалища, почти всегда обнаруживаются в фекалиях, причем у большинства пациенток и влагалищные, и интестинальные штаммы идентичны. В результате исследований, проведенных А. Ф. Купертом (2008), было установлено, что у 73 % беременных женщин, страдающих ХРВБК, культуры грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища и прямой кишки, были идентичны. По данным В. Л. Тютюнника и соавт. (2010), при лечении ХРВБК обязательным является назначение системных антимикотических препаратов, действующих, прежде всего, на кишечник, поскольку основной очаг грибов находится именно там. По сведениям Т. Н. Лебедевой (2004), у половины женщин с ХРВБК отмечается высокая контаминация *Candida spp.* желудочно-кишечного тракта.

С другой стороны, у женщин с ХРВБК грибы рода *Candida* выявляются и в кишечнике, но при одновременной санации урогенитального тракта и кишечника у большинства пациенток уменьшить частоту рецидивов не удастся [171; 178]. В результате исследований J. D. Sobel et al. (1998) установлено, что не у всех пациенток с ХРВБК в кишечнике имеются грибы, а если они и выявляются, то не всегда идентичны таковым из урогенитального тракта.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи кандидоза УГТ и кишечника в настоящее время далек от своего решения.

1.9 Лечение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и кандидозного дисбиоза кишечника

Учитывая неуклонный рост хронических форм УГК, меняющуюся этиологическую структуру заболевания с увеличением видов *C. non-albicans*, многочисленное количество факторов, способствующих хронизации процесса, бесконтрольный прием антимикотических средств, лечение ХРВБК на

сегодняшний день представляет весьма сложную задачу.

За счет легкой доступности антимикотических препаратов и длительного приема грибы рода *Candida*, как собственно и любой микроорганизм, вырабатывают устойчивость к противогрибковым препаратам.

До настоящего времени остается открытым вопрос о назначении иммуномодулирующих лекарственных средств в лечении ХРВБК. По мнению И. И. Куценко и соавт. (2003), при ХРВБК значительно снижается количество и функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов и компенсаторно повышается количество эозинофилов, в связи с чем обязательным в лечение УГК является назначение иммуномодулирующих препаратов. По данным А. Р. Низаевой (2007), применение вакцины «Солко-триховак» в комплексе с иммуномодулирующими и антимикотическими препаратами значительно снижает частоту рецидивов ХРВБК. Однако достаточной степенью доказательности эти исследования не отличаются.

Согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов 2012 и 2014 года, а также рекомендациям Сопроводительного комитета Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) (2010), Европейским рекомендациям дерматовенерологов (2010), Клиническим рекомендациям Российского общества акушеров и гинекологов (2013), для лечения острого УГК могут использоваться местный или системный антимикотики (предпочтение необходимо отдавать местной терапии):

- натамицин (вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней), или
- клотримазол (вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 3 дней или 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней или клотримазол 1 % крем 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед сном в течение 7–14 дней), или
- миконазол (вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней), или

- бутаконазол (2 % крем 5 г 1 раз в сутки интравагинально перед сном в течение 3 дней), или
- итраконазол (200 мг внутрь 1 раз в день в течение 3 дней или итраконазол вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 10 дней), или
- флуконазол (150 мг внутрь однократно).

После основного курса терапии рекомендуется проведение поддерживающей терапии в течение 6 месяцев одним из препаратов: натамицин, флуконазол, клотримазол.

Флуконазол – препарат группы азолов, обладающий высокоспецифичным действием, ингибирует активность ферментов грибов, зависящих от цитохрома P₄₅₀. Флуконазол блокирует переход ланостерола клеток грибов в мембранный липид эргостерол, также увеличивает проницаемость клеточной мембраны, прекращает ее рост и репликацию.

Флуконазол хорошо всасывается независимо от приема пищи и его биодоступность составляет 90 %, практически не связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация флуконазола в крови после приема внутрь наступает через 30 минут – 1,5 часа. Период полувыведения флуконазола составляет 30 часов.

Фермент P₄₅₀ есть как в структуре гриба, так и в печени человека, кишечнике, почках, легких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте, миокарде, слизистых оболочках. В связи с этим флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма, оказывая влияние не только на грибы, но и на органы и системы. Максимальная концентрация препарата в слизистой влагалища и вагинальном секрете при приеме флуконазола внутрь достигается спустя 6–8 часов [82; 104], и по результатам исследования, проведенным Е. Т. Houang et al. (1990), может сохраняться в течение 72–96 часов.

Наиболее высокая активность флуконазола отмечается к грибам рода *C. albicans*. Напротив, у 44 % пациенток с ХРВВК, обусловленным видами грибов *C. non-albicans*, отмечена неэффективность лечения флуконазолом [29].

При поддерживающем лечении ХРВБК капсулы флуконазола назначаются по 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. По данным Н. Micamo et al. (1998) и T. G. Bauters et al. (2002), лабораторная эффективность лечения пациенток с ХРВБК флуконазолом составляет 70–76 %, клиническая эффективность – 76–80 %. По результатам исследования А. С. Анкирской и соавт. (2001), эффективность лечения флуконазолом у женщин с ХРВБК, обусловленным *C. albicans*, составила 91 %, *C. non-albicans* – 61 %. *C. krusei* имеет природную устойчивость к флуконазолу, а *C. glabrata* – дозозависим [77; 189].

Клотримазол – производное имидазола. Действие клотримазола связано с нарушением синтеза эргостерина, который входит в состав мембраны гриба, в результате чего изменяется проницаемость мембраны и происходит лизис клетки. Клотримазол – антимикотический препарат с широким спектром действия, активен в отношении дерматофитов, дрожжеподобных и плесневых грибов, а также грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей разноцветного лишая и эритразмы. Клотримазол плохо всасывается через кожу и слизистые оболочки, поэтому не оказывает системного действия. При интравагинальном применении абсорбируется 3–10 % от введенной дозы. Высокие концентрации в вагинальном секрете и низкие концентрации в крови сохраняются в течение 48–72 часов [99].

Для поддерживающей терапии ХРВБК рекомендованы вагинальные таблетки клотримазола 500 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. По данным Ю. В. Ширевой и соав. (2011), Н. Micamo et al. (1998), эффективность лечения пациенток с ХРВБК вагинальными таблетками клотримазола составила 91,7 и 73 % соответственно.

В исследованиях А. С. Анкирской и соавт. (2006), проведенных *in vitro*, в течение 7 лет показана стабильная тенденция роста видов *C. non-albicans* с развивающейся лекарственной резистентностью к препаратам азолового ряда. За последние 10 лет, по данным Е. Т. Мальбаховой и соавт. (2009), произошло снижение чувствительности клинических изолятов дрожжеподобных грибов к азолам (при инкубации грибов в течение 14 дней с азолами клетки не только

погибали, но даже медленно размножались – данные В. Г. Арзуманян и др. (2000) и повышение чувствительности к натамицину.

Натамицин – полиеновый антибиотик группы макролидов, продуцируется *Streptomyces natalensis*. Оказывает фунгицидное действие. Связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели микроорганизмов. Натамицин не всасывается из ЖКТ и не подвергается системной абсорбции при нанесении на кожу и слизистые оболочки. Обладая такими свойствами, натамицин применяется при лечении УГК у беременных. К натамицину чувствительно большинство дрожжеподобных грибов [99].

При поддерживающей терапии ХРВБК натамицин назначается по схеме: вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Высокая лабораторная и клиническая эффективность натамицина (100 %) в лечение острого и хронического УГК была доказана Е. Т. Мальбаховой и соавт. (2012). По данным А. Л. Тихомирова и соавт. (2002), резистентности к натамицину в клинической практике не наблюдается.

Натамицин используется для лечения КДК по схеме: таблетки для приема внутрь 100 мг 4 раза в день в течение 10 дней.

В настоящее время препаратом выбора для лечения КДК является натамицин, так как к нему не развивается устойчивость грибов, он работает только в просвете кишечника и не угнетает нормобиоту [65; 132].

Таким образом, если клиническая картина ХРВБК и КДК на сегодня довольно подробно известна, то их сочетание в доступной литературе до сих пор является открытым вопросом, поэтому сочетанное поражение представляет научно-практический интерес. При выявлении сочетанного поражения необходим поиск новых схем лечения, направленных на санацию обоих очагов. Результаты комплексного лечения должны быть проанализированы в отношении его эффективности и безопасности. Этому и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в 2009–2012 гг. на базе Центра урогенитальных инфекций ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (главный врач – доктор медицинских наук, профессор Г. М. Гайдаров) были обследованы 150 женщин репродуктивного возраста, у которых был диагностирован хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз. Возраст женщин составил от 16 до 50 лет, основной возрастной группой были пациентки от 20 до 40 лет – 114 пациенток (средний возраст составил $(30,5 \pm 3,5)$ года). Из исследования были исключены беременные женщины, ВИЧ-инфицированные женщины, получающие иммунную терапию, женщины с ИППП, женщины с тяжелой соматической патологией.

Настоящее научное исследование проведено строго с соблюдением требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по биомедицинским технологиям, рассмотрено и одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России 24.08.2012. Добровольные информационные согласия пациенток на проведение лабораторного исследования с последующим лечением получены.

2.1 Клинические методы исследования

В клиническое обследование включались:

- 1) сбор анамнеза.

Учитывались жалобы пациенток со стороны УГТ: на зуд, жжение, характер и количество выделений, диспареунию, дизурические проявления, боли внизу живота. Проводился анализ дебюта заболевания, устанавливались возможные причины заболевания, продолжительность обострений и длительность клинических ремиссий, предшествующие курсы лечения.

Учитывались жалобы пациенток со стороны ЖКТ, а также выяснялись

характер стула, аппетита, наличие примесей в испражнениях, абдоминального дискомфорта, флатуленции, аллергических реакций и признаков синдрома хронической усталости.

Из анамнеза жизни учитывали:

- заболевания внутренних органов, перенесенные инфекции, передаваемые половым путем, ВИЧ-инфекцию, уровень сахара в крови;
- половой анамнез (начало половой жизни, количество половых партнеров, вид контрацепции, защищенность половых контактов, возможную связь заболевания со сменой полового партнера);
- вредные привычки, ношение узкого синтетического белья и прокладок на каждый день.

В акушерско-гинекологическом анамнезе уделяли внимание наличию гинекологической патологии в прошлом и настоящем, характеру менструации, зависимости патологического процесса от менструального цикла, количеству беременностей.

Анализировали факторы риска развития и поддержания хронического течения УГК.

2) объективное исследование включало:

- общий осмотр кожи и видимых слизистых рото- и носоглотки;
- осмотр живота, области паховых складок, пальпацию живота, определение симптома Щеткина-Блюмберга, пальпацию области придатков матки;
- осмотр наружных половых органов, осмотр стенок влагалища и шейки матки в зеркалах;
- бимануальное исследование матки;
- проведение аминотеста с 10 % КОН;
- определение pH влагалища при помощи лакмусовой бумаги.

Одновременно с этим проводился забор материала для микроскопического и культурального исследования.

2.2 Лабораторные методы исследования

Лабораторную диагностику урогенитального кандидоза и ИППП проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями (2006–2007, 2010, 2012 гг.) РОДВК на базе микробиологического отдела центра лабораторной диагностики «Мечников» ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий – Г. Ю. Коган).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Метод световой микроскопии использовали у 150 женщин до лечения и при клинико-лабораторном контроле в различных вариантах: исследование нативного препарата (для обнаружения псевдомицелия и/или бластоспор дрожжеподобных грибов) и окрашенного по Граму (для выявления *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, псевдомицелия и/или бластоспор дрожжеподобных грибов, «ключевых клеток»). При проведении световой микроскопии окрашенного препарата подсчитывали количество лейкоцитов в поле зрения, проводили анализ микрофлоры.

Материалом для микроскопического исследования служило отделяемое уретры, задне-бокового свода влагалища, цервикального канала. Забор материала осуществляли стерильными универсальными зондами фирмы «НПФ ЛАБдиагностика» (Москва) по общепринятым методикам [39]. Исследование проводили до лечения, после основного и поддерживающего курса лечения.

Культуральный метод использовали для выделения чистой культуры грибов рода *Candida* на плотной среде Сабуро производства Россия, г. Оболенск.

Исследование проводилось у каждой пациентки до лечения, после лечения обострения и поддерживающей терапии. Материалом для исследования явилось отделяемое задне-бокового свода влагалища. Для анализа материала из кишечника исследовали кал, собранный утром в стерильную посуду без клизм и слабительных.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Культуральное исследование проводилось согласно приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Исследование позволило выделить чистую культуру и определить количество грибов рода *Candida*. Забор отделяемого влагалища производили стерильным тампоном на пластиковой палочке и помещали в пробирку с транспортной средой для грибов рода *Candida* фирмы HiMedia (Индия), материал доставляли в лабораторию в течение 48 часов, при температуре 15–22 °С.

Доставленный материал из транспортной среды засекали в чашки Петри с плотной средой Сабуро по Гоулду. Посевы инкубировали в течение 5 суток при температуре 37 °С. Стандартность способа забора материала и его последующей обработки позволили выразить степень обсемененности материала в количестве колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл.

Посев кала осуществляли на плотные среды Сабуро по Гоулду согласно приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-дагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Посевы инкубировали в течение 5 суток при температуре 37 °С. Стандартность способа забора материала и его последующей обработки позволили выразить степень обсемененности материала в количестве колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Культуральное исследование кала проводили всем пациенткам.

У 68 пациенток при культуральном исследовании кала отмечался рост грибов *Candida spp.*, этим пациенткам проводился анализ кала на дисбиоз согласно методическим рекомендациям «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника», утв. Минздравом РСФСР 14.04.1977 г. и Информационному письму № 22-01-11-381 от 22.11.2002 г. «Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника», утв. Главным врачом ГУ «Городской лабораторный центр Госсанэпиднадзора» (г. Санкт-Петербург).

По результатам анализа кала на дисбиоз у 50 (100 %) пациенток 1-й группы наряду с высокой концентрацией грибов рода *Candida spp.* были выявлены нарушения в составе микробиоты кишечника. У 18 пациенток, у которых в кишечнике были выявлены грибы *Candida spp.* титр грибов соответствовал нормальным значениям – 10^4 КОЕ/мл и ниже, дефицита нормобиоты в кишечнике не было выявлено.

Для идентификации вида грибов рода *Candida* использовали хромогенный агар для грибов *Candida* фирмы HiMedia (Индия), с помощью которого можно определить 4 вида грибов рода *Candida* – *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*. Эти виды грибов рода *Candida* чаще всего встречаются в этиологической структуре ХРВБК. Определение видов грибов осуществляли согласно инструкции по использованию Hi-Xrom селективного агара для грибов *Candida* (для дифференциации) фирмы HiMedia (2010). На хромогенных средах *C. albicans* образует гладкие зеленые колонии, *C. glabrata* – розовые, *C. krusei* – белые расплывчатые колонии, *C. tropicalis* – светло-голубые или светло-зеленые выпуклые колонии. При невозможности определения вида гриба с помощью хромогенного агара HiMedia идентификацию проводили с помощью тест-системы «AUXACOLOR-2» (Bio-Rad, США; BioMerieux, Франция).

Определение чувствительности выделенных культур грибов рода *Candida* к антимикотикам осуществляли диско-диффузионным методом согласно Методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004 г.) с использованием дисков со следующими антимикотиками: флуконазол, клотримазол, нистатин, кетоконазол, итраконазол, амфотерицин В.

На поверхность плотной питательной среды Сабуро наносили пипеткой суспензию грибов рода *Candida* в объеме 1–2 мл, равномерно распределяя по поверхности поколачиванием, после чего удаляли избыток суспензии пипеткой. Приоткрытые чашки просушивали в течение 10–15 минут при комнатной температуре. Затем стерильным пинцетом проводили аппликацию дисков, аккуратно прижимая к поверхности агара, выдерживая расстояние до края чашки

и между дисками 15–20 мм. На одну чашку диаметром 100 мм помещали 6 дисков. После этого чашки помещали в термостат кверху дном и инкубировали 48 часов при температуре 37 °С. Затем измеряли диаметры зон подавления роста вокруг дисков с антимикотиками. Значимыми зонами подавления роста для амфотерицина В считали расстояние ≤ 14 мм, для нистатина – ≤ 18 мм, для клотримазола – ≤ 12 мм, для флуконазола – ≤ 19 мм, для итраконазола – ≤ 13 мм, для кетоконазола – ≤ 19 мм.

Определение минимальной концентрации препарата, ингибирующей рост грибов рода *Candida spp.*, проводили по отношению к двум антибиотикам полиенового ряда – нистатину и натамицину согласно Методическим указаниям МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» методом серийных разведений препарата в плотных средах.

Для постановки метода нистатин и натамицин выделяли из вагинальных суппозиториях, используя метод последовательной исчерпывающей экстракции активных веществ органическими растворителями из водного раствора [50].

Для этого суппозитории растворяли в горячей воде, очищенной в соотношении 1 : 10, трижды обрабатывая ею и отделяя каждую порцию при помощи делительной воронки. Далее вязкую массу растворяли в хлороформе в соотношении 1 : 10 при постоянном перемешивании, полученный раствор отделяли при помощи делительной воронки, трижды повторяя вышеописанную процедуру. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО), полученный раствор отфильтровывали на фильтре Шотта с размером пор 100 и упаривали в вакууме до получения растворов с концентрацией действующих веществ 0,976 г/мл для нистатина и 0,78 г/мл для натамицина.

В исследовании использовались растворы для нистатина в разведении 1 : 10 и натамицина в разведении 1 : 6, что соответствует количеству действующего вещества одной свечи. Начальная концентрация действующих веществ составила: 125 мг/мл для нистатина, 100 мг/мл для натамицина.

В последующем сухую взвесь антимикотиков предварительно разводили в

ДМСО. После чего готовили двойные серийные разведения препарата от 1 : 10 000 до 1 : 320 000. Конечная концентрация для действующих веществ составила: 3,90 мг/мл для нистатина и 3,13 мг/мл для натамицина (таблица 1).

Таблица 1 – Концентрация нистатина и натамицина в серийных разведениях (мг/мл)

Препарат	1 разведение	2 разведение	3 разведение	4 разведение	5 разведение	6 разведение
Нистатин	125,00	62,50	31,25	15,63	7,81	3,90
Натамицин	100,00	50,00	25,00	12,50	6,25	3,13

Затем вносили по 1 мл каждого разведения в чашки Петри, содержащие по 4 мл среды Сабуру. Процедуру проводили одной петлей с перенесением препарата от меньшей концентрации к большей, чашки оставляли до застывания агара. Затем агар засеивали исследуемой культурой и ингибировали при температуре 37 °С в течение 48 часов, после чего определяли минимальную концентрацию препарата, ингибирующую рост грибов рода *Candida spp.* (МКПИР) по отсутствию роста на чашках, содержащих наименьшую концентрацию препарата [112].

Определение фермента лецитиназы проводилось согласно приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Для выявления лецитиназы использовали питательный молочно-желточный агар, на который осуществляли посевы культур *Candida spp.* с инкубацией в течение 18–24 часов при температуре 37 °С. О наличии лецитиназы свидетельствовало образование радужного венчика (пигмента).

Все пациентки осмотрены гастроэнтерологом, 50 пациенткам установлен диагноз КДК.

Распределение пациенток: учитывая задачи настоящего исследования, по

результатам культурального исследования кала и заключения гастроэнтеролога всех пациенток разделили на две группы:

- первая группа (ХРВБК + КДК) – 50 женщин, у которых грибы рода *Candida* были выявлены в титре 10^4 и более КОЕ/мл из влагалища и кишечника, при исследовании микробиоты кишечника установлен дефицит нормобиоты. На основании клинических симптомов и лабораторных методов исследования им был установлен диагноз «Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (В 37.3 – по МКБ-10)», «Кандидозный дисбиоз кишечника (В 37.8 – по МКБ-10)»;
- вторая группа (ХРВБК) – 100 женщин, у которых грибы рода *Candida* были выявлены в титре 10^4 и более КОЕ/мл только из влагалища, титр грибов рода *Candida* в кишечнике соответствовал нормальным значениям – ниже 10^4 КОЕ/мл. Дефицита нормобиоты в кишечнике не было выявлено. На основании клинических симптомов и лабораторных методов исследования им был установлен диагноз «Хронический рецидивирующий урогенитальный кандидоз (В 37.3 – по МКБ-10)».

2.3 Лекарственные препараты для лечения женщин с вульвовагинальным кандидозом и кандидозным дисбиозом кишечника

Все пациентки первой группы (ХРВБК + КДК) для лечения обострения ХРВБК получали натамицин («Пимафуцин», Astellas, Нидерланды) вагинальные свечи по 100 мг (1 свеча) 1 раз в день в течение 6 дней (инструкция по применению). Для лечения КДК назначали натамицин в таблетках по 100 мг (1 таблетка) 4 раза в день *per os* в течение 10 дней (инструкция по применению). Всем пациенткам, у которых наряду с высокой концентрацией грибов рода *Candida spp.* были выявлены нарушения микробиоты кишечника, одновременно с натамицином назначался комплексный препарат Бион 3 (в состав включаются: *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, витамины А, С, Е, В1, В2, В6, В12, D3, фолиевая кислота, биотин, кальций, никотинамид, пантотеновая кислота, железо, йод, магний, цинк, хром,

марганец, молибден, селен) по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 1 месяца (инструкция по применению).

Поддерживающая терапия ХРВБК пациенткам этой группы проводилась вагинальными свечами натамицина ежемесячно по 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней перед очередной менструацией, курс лечения составил 6 месяцев.

Женщины, у которых были выявлены воспалительные изменения на коже пахово-бедренных складок и перианальной области получали наружно крем, содержащий натамицин 2 % («Пимафуцин», Astellas, Нидерланды) в виде крема 2 раза в день в течение 7 дней (инструкция по применению).

Сто женщин второй группы (ХРВБК) для лечения обострения получали вагинальные свечи натамицина по 100 мг (1 свеча) в течение 6 дней.

Пятидесяти женщинам второй группы поддерживающая терапия проводилась вагинальными свечами натамицина по 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней ежемесячно перед очередной менструацией, курс лечения составил 6 месяцев.

Поддерживающая терапия для 25 женщин второй группы (ХРВБК) заключалась в приеме таблеток Флуконазола 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Поддерживающая терапия для 25 женщин второй группы (ХРВБК) заключалась в ведении вагинальной таблетки Клотримазола 500 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев.

Таблица 2 – Распределение пациенток по группам в зависимости от проводимой терапии

ХРВВК + КДК (1-я группа)	ХРВВК (2-я а группа)	ХРВВК (2-я б группа)	ХРВВК (2-я в группа)
n = 50	n = 50	n = 25	n = 25
Лечение обострения			
1. Натамицин в таблетках по 100 мг (1 таблетка) 4 раза в день per os в течение 10 дней. Бион 3 по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 1 месяца.	—		
2. Натамицин вагинальные свечи по 100 мг (1 свеча) 1 раз в день в течение 6 дней.	Натамицин вагинальные свечи по 100 мг (1 свеча) 1 раз в день в течение 6 дней.		
Поддерживающая терапия (6 месяцев)			
Натамицин вагинальные свечи по 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней ежемесячно перед менструацией	Натамицин – вагинальные свечи по 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней ежемесячно перед менструацией	Флуконазол – пероральные таблетки 150 мг 1 раз в неделю	Клотримазол вагинальные таблетки 500 мг 1 раз в неделю

2.4 Клинико-лабораторный контроль излеченности

Первый клинико-лабораторный контроль излеченности проводили через 14 дней после окончания лечения обострения, второй клинико-лабораторный контроль проводили через 6 месяцев поддерживающей терапии. Клиническое обследование включало в себя анализ жалоб и объективный осмотр. Одновременно проводили микроскопическое исследование микробиоты влагалища и культуральное исследование грибов рода *Candida*, из УГТ и

кишечника для пациенток обеих групп. Анализ кала на дисбиоз пациенткам 1-ой группы проводили после окончания терапии Бионом 3 и через 6 месяцев поддерживающей терапии ХРВБК.

2.5 Методы статистической обработки полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи общепринятых методов математической статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, BIOSTAT, STATISTICA 6.1 (AXXR01E749701FA). Оценка статистической достоверной значимости различий клинически сравниваемых групп была проведена с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$; χ^2 ($p < 0,0001$); Z-критерия, отличия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$. На основании таблиц сопряженности были определены частоты (%) для качественных показателей с определением стандартной ошибки. Для классификации полученных результатов и выбора наиболее информативных показателей был использован пошаговый дискриминантный анализ, оценку различий между исследуемыми группами выражали расстоянием Махалонобиса [68; 76; 98].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Микробиота влагалища и кишечника у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

В возникновении инфекционного воспалительного процесса в УГТ у женщин репродуктивного возраста основная роль принадлежит болезнетворным микроорганизмам, которые и определяют степень воспалительной реакции. В настоящее время в этиологической структуре инфекционной патологии влагалища все больше стали преобладать представители УПМ, которые выработали достаточную резистентность к действию антибактериальных и антимикотических препаратов. Выделение представителя УПМ из отделяемого влагалища еще не является свидетельством его значимости в воспалительном процессе, так как в норме эти микроорганизмы колонизируют УГТ. Поэтому необходимо устанавливать количественное значение определенного микроорганизма УПМ. Не являются исключением и грибы рода *Candida* [129].

Грибы рода *Candida* также являются представителями УПМ кишечника. Была исследована микробиота влагалища и кишечника у женщин с ХРВБК.

У всех женщин титр грибов рода *Candida*, выделенных из влагалища и кишечника, составил 10^4 и выше КОЕ/мл.

Культуральное исследование микробиоты влагалища представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Грибы *Candida spp.*, выделенные из влагалища у женщин с ХРВБК

<i>Candida spp.</i>	n = 150	%
<i>C. albicans</i>	120	80
<i>C. krusei</i>	17	11,3
<i>C. glabrata</i>	13	8,7

Как следует из таблицы 3, в этиологической структуре ХРВБК преобладают грибы *C. albicans* (80 %), на долю *C. krusei* приходится 11,3 %, на долю *C. glabrata* – 8,7 %.

У 68 (45,3 %) из 150 пациенток с ХРВБК титр грибов рода *Candida* при исследовании микробиоты кишечника составил более 10^4 КОЕ/мл, видовой состав, выделенных культур *Candida spp.* представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Грибы *Candida spp.*, выделенные из кишечника у женщин с ХРВБК

<i>Candida spp.</i>	n = 68	%
<i>C. albicans</i>	53	77,9
<i>C. krusei</i>	11	16,2
<i>C. glabrata</i>	3	4,4
<i>C. tropicalis</i>	1	1,5

Видовой состав грибов рода *Candida* (таблица 4), выделенных из кишечника, представлен у 77,9 % больных культурами *C. albicans*, у 16,2 % – *C. krusei*, у 4,4 % – *C. glabrata*, у 1,5 % – *C. tropicalis*.

Сравнительный анализ показал, что у 61 (89,7 %) женщины культуры, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны: у 51 (75,0 %) – *C. albicans*, у 8 (11,8 %) – *C. krusei*, у 2 (2,9 %) – *C. glabrata*.

У 68 пациенток, у которых титр грибов *Candida spp.* в кишечнике был более 10^4 КОЕ/мл, исследовали состав микробиоты кишечника, результаты исследования материала из кишечника пациенток с ХРВБК представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Микробиота кишечника у женщин с ХРВБК

Состояние микробиоты	Состав микробиоты	n = 68	%
Дисбиоз	Повышение титра грибов рода <i>Candida</i> + снижение титра бифидобактерий + снижение титра лактобактерий	36	52,9
	Повышение титра грибов рода <i>Candida</i> + снижение титра бифидобактерий + снижение титра лактобактерий + снижение титра кишечной палочки	14	20,6
Норма	Титр грибов рода <i>Candida</i> до 10^2 КОЕ/мл + титр бифидобактерий 10^9 КОЕ/мл + титр лактобактерий 10^7 КОЕ/мл	18	26,5

У 50 больных по заключению гастроэнтеролога имелся кандидозный дисбиоз кишечника (КДК) и они нуждались в восстановлении кишечной микробиоты. У 18 (26,5 %) человек по результатам исследования кишечной микробиоты нарушений не выявлено, они не нуждались в коррекции в связи с чем были отнесены ко 2-ой группе.

По результатам культурального исследования микробиоты кишечника пациентки были разделены на две группы. 1-я группа: женщины с ХРВБК в сочетании с КДК (ХРВБК + КДК). 2-я группа: женщины с ХРВБК без сочетания с КДК (ХРВБК).

Видовой состав культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища пациенток обеих групп, представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Грибы *Candida spp.*, выделенные из влагалища у женщин с ХРВБК

<i>Candida spp.</i>	ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
	n = 50	%	n = 100	%
<i>C. albicans</i>	38	76	82	82
<i>C. krusei</i>	10	20	7	7
<i>C. glabrata</i>	2	4	11	11

Как следует из таблицы 6, в этиологической структуре у женщин с ХРВБК обеих групп преобладали грибы *C. albicans*, на долю которых приходилось 76 % и 82 %, на долю *C. krusei* пришлось 20 % и 7 %, на долю *C. glabrata* – 4 % и 11 % соответственно.

На рисунке 2 представлены результаты изучения культур грибов *Candida spp.*, выделенных из кишечника, у женщин 1 группы.

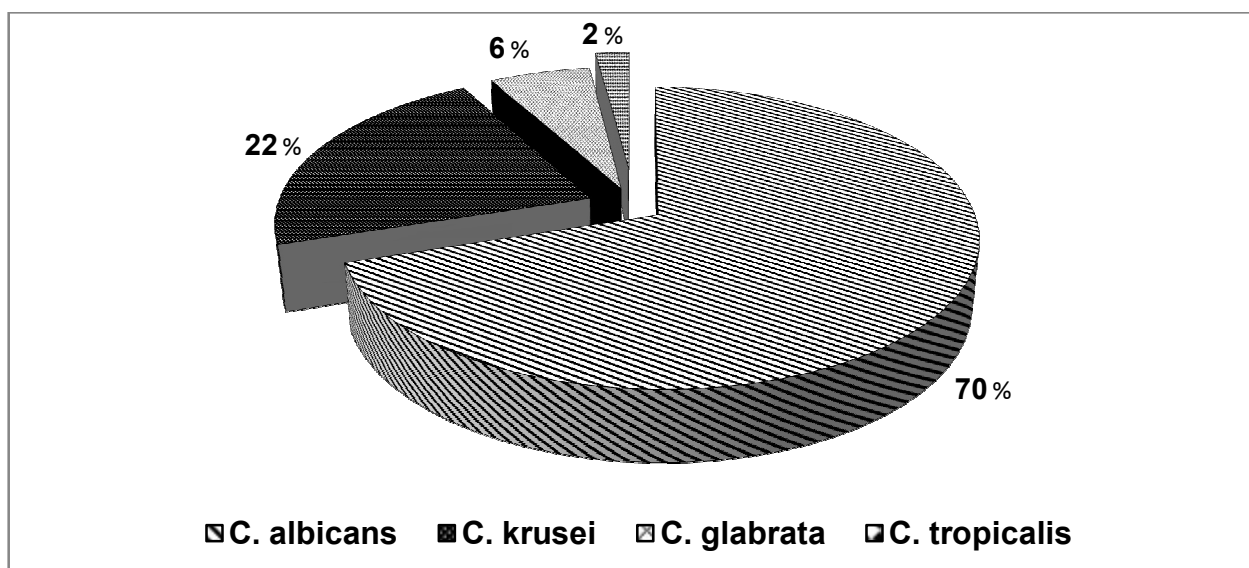


Рисунок 2 – Грибы *Candida spp.*, выделенные из кишечника у женщин с ХРВБК (1-я группа)

Культуры, выделенные из кишечника у пациенток 1-й группы, были представлены следующим образом: *C. albicans* – 35 (70 %), *C. krusei* – 11 (22 %), *C. glabrata* – 3 (6 %), *C. tropicalis* – 1 (2 %).

При этом у 43 (86 %) женщин культуры, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны: у 33 (66 %) – *C. albicans*, у 8 (16 %) – *C. krusei*, у 2 (4 %) – *C. glabrata*. У трех пациенток установлено сочетание *C. albicans* (влагалище) + *C. krusei* (кишечник), у двух – *C. krusei* (влагалище) + *C. albicans* (кишечник), у одной – *C. albicans* (влагалище) + *C. tropicalis* (кишечник), у одной – *C. albicans* (влагалище) + *C. glabrata* (кишечник).

Таким образом, учитывая результаты исследования культур *Candida spp.* из двух локусов – влагалища и кишечника, можно предположить, что один и тот же

возбудитель является причиной патологии в обоих локусах организма.

У 18 пациенток 2-ой группы культуры грибов, выделенные из кишечника, были представлены видом *C. albicans*.

Лецитиназа была выявлена у 92 % культур грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, и 96 % культур, выделенных из кишечника. Фермент лецитиназа является одним из факторов патогенности возбудителя и показателем более высокой активности гриба. Лецитиназа была определена у всех культур *C. non-albicans*.

Результаты исследования материала из кишечника пациенток с ХРВБК в сочетании с КДК (1-й группы) представлены в таблице 5.

Анализ таблицы 5 показал, что у всех (100 %) из 50 женщин 1-й группы (ХРВБК с сочетанием с КДК) наблюдалось нарушение микробиоты кишечника, у 36 (72 %) из них отмечались повышение титра грибов рода *Candida* в сочетании со снижением титра бифидобактерий и лактобактерий, у 14 (28 %) – повышение титра грибов рода *Candida* + снижение титра бифидобактерий + снижение титра лактобактерий + снижение титра кишечной палочки.

У пациенток 2-й группы дефицита нормобиоты в кишечнике не было выявлено.

Сдвиг лейкоцитов в отделяемом влагалища является признаком воспалительной реакции. При микроскопическом исследовании препаратов из влагалища получили следующие данные, которые представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Количество лейкоцитов в отделяемом влагалища у женщин с ХРВБК в зависимости от вида *Candida spp.*(абс./%)

Количество лейкоцитов		ХРВБК + КДК (n = 50)			ХРВБК (n = 100)		
		<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>
Во влагалищном отделяемом	до 15	17/34	—	—	22/22	—	—
	выше 15	21/42	10/20	2/4	60/60	7/7	11/22

Как следует из таблицы 7, лейкоцитарная реакция во влагалищных выделениях была более выражена у женщин 2-й группы, у этих же женщин в клинической картине чаще преобладали признаки островоспалительных симптомов. Результаты исследования также показали, что повышенное количество лейкоцитов во влагалище отмечалось у женщин обеих групп, у которых воспалительный процесс был обусловлен видами *C. albicans*.

Таким образом, в этиологической структуре ХРВБК доля культур грибов *C. albicans* составила 80 %, культур *C. non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*) – 20 %. При исследовании видового состава *Candida spp.*, выделенных из кишечника, у пациенток с ХРВБК установлено, что у 77,9 % женщин культуры представлены *C. albicans*, у 16,2 % – *C. krusei*, у 4,4 % – *C. glabrata*, у 1,5 % – *C. tropicalis*. У 61 (89,7 %) пациентки культуры, выделенные из двух локусов, были идентичны: у 51 (75,0 %) – *C. albicans*, у 8 (11,8 %) – *C. krusei*, у 2 (2,9 %) – *C. glabrata*. У всех 50 (100 %) пациенток 1-й группы был диагностирован КДК. У женщин 1-й группы, культуры грибов рода *Candida*, выделенные из влагалища и кишечника, были представлены: *C. albicans* – 38 (76 %) и 35 (70 %), *C. krusei* – 10 (20 %) и 11 (22 %), *C. glabrata* – 2 (4 %) и 3 (6 %) соответственно, у 1 (2 %) женщины была выделена культура *C. tropicalis* из кишечника. При этом у 43 (86 %) женщин культуры, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны. Лецитиназа была определена у 92 % культур грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, и 96 % культур, выделенных из кишечника. При микроскопическом исследовании влагалищных выделений у женщин 2-й группы был выражен лейкоцитоз.

3.2 Чувствительность к антимикотикам грибов *Candida spp.*, выделенных у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, проживающих на территории Иркутской области

Всем обследуемым женщинам с ХРВБК наряду с культуральным исследованием проводилось изучение чувствительности выделенных грибов к

ряду антимикотиков. Установлена чувствительность всех выделенных культур к шести наиболее широко используемым в практической деятельности гинекологов и дерматовенерологов антимикотическим препаратам (нистатин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, клотримазол, амфотерицин В). Анализ полученных результатов проводился по критериям непараметрического метода χ^2 . Все результаты изучения чувствительности выделенных культур имели статистически значимые величины ($p < 0,0001$).

В таблице 8 приведена чувствительность выделенных грибов *Candida spp.* из влагалища к исследуемым антимикотикам диско-диффузионным методом, выраженная в процентах.

Таблица 8 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища у женщин ($n = 150$) с ХРВБК (абс./%)

Грибы <i>Candida spp.</i>	Нистатин	Клотримазол	Кетоконазол	Амфотерицин	Флуконазол	Итраконазол
<i>C. albicans</i> ($n = 120$)	120/100	88/70,8	72/60,0	65/54,2	80/66,7	76/63,3
<i>C. krusei</i> ($n = 17$)	17/100	13/76,5	7/41,2	8/47,1	—	6/35,3
<i>C. glabrata</i> ($n = 13$)	13/100	10/76,9	6/46,2	5/38,5	—	6/46,2

Как следует из таблицы 8, наиболее высокая чувствительность культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища, установлена к нистатину (100 %). Наименьшая чувствительность грибов *C. albicans* установлена к системным препаратам: к флуконазолу – 66,7 %, к итраконазолу – 63,3 %. Чувствительность к клотримазолу составила 70,8 %, к кетоконазолу – 60,0 %, к амфотерицину В – 54,2 %. Для культур *C. krusei* и *C. glabrata*, выделенных из влагалища, установлена 100 % резистентность к флуконазолу. Тридцать пять целых пять десятых процента культур *C. krusei*, выделенных из влагалища, чувствительны к итраконазолу, 41,2 % – к кетоконазолу, 47,1 % – к амфотерицину В, 76,5 % – к

клотримазолу. Сорок шесть целых две десятых процента культур *C. glabrata*, выделенных из влагалища, чувствительны к итраконазолу, 76,9 % – к клотримазолу, 46,2 % – к кетоконазолу, 38,5 % – к амфотерицину В.

Таблица 9 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из кишечника, у женщин (n = 68) с ХРБВК (абс./%)

Грибы <i>Candida spp.</i>	Нистатин	Клотримазол	Кетоконазол	Амфотерицин	Флуконазол	Итраконазол
<i>C. albicans</i> (n = 53)	53/100	25/47,2	29/54,7	21/39,6	32/60,4	37/69,8
<i>C. krusei</i> (n = 11)	11/100	6/54,5	5/45,6	—	—	3/27,3
<i>C. glabrata</i> (n = 3)	3/100	2/66,7	—	2/66,7	—	3/100
<i>C. tropicalis</i> (n = 1)	1/100	1/100	—	—	—	—

Результаты исследования чувствительности грибов *Candida spp.* (таблица 9), выделенных из кишечника, показали, что наиболее высокая чувствительность культур *C. albicans* и *C. non-albicans*, установлена к нистатину (100 %). Чувствительность грибов *C. albicans*, выделенных из кишечника к итраконазолу составила – 69,8 %, к флуконазолу – 60,4 %, к кетоконазолу – 54,7 %, к клотримазолу – 47,2 %, к амфотерицину В – 39,6 %. Все три вида культур *C. non-albicans* были резистентны к флуконазолу, культуры *C. glabrata* имели 100 % чувствительность к итраконазолу, *C. krusei* – 27,3 %. Чувствительность *C. krusei* составила 54,5 % к клотримазолу, 45,6 % – к кетоконазолу, 39,6 % – к амфотерицину В. Культуры *C. glabrata* были резистентны к кетоконазолу, 66,7 % чувствительны к клотримазолу и к амфотерицину В. Культура *C. tropicalis* была чувствительна только к двум из местных антимикотиков: нистатину и клотримазолу.

Таблица 10 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, у женщин (n = 50) с ХРВБК в сочетании с КДК (абс./%)

Грибы <i>Candida spp.</i>	Нистатин	Клотримазол	Кетоконазол	Амфотерицин	Флуконазол	Итраконазол
<i>C. albicans</i> (n = 38)	38/100	25/65,8	23/60,5	18/47,4	26/68,4	25/65,8
<i>C. krusei</i> (n = 10)	10/100	7/70	5/50	2/20	—	4/40
<i>C. glabrata</i> (n = 2)	2/100	1/50	2/100	1/50	—	2/100

Исследование чувствительности выделенных культур *Candida spp.* у женщин с ХРВБК в сочетании с КДК к антимикотикам (таблица 10) показало, что все культуры *C. albicans* (100 %), выделенные из влагалища, были чувствительны к нистатину, к флуконазолу – 68,4 %, к итраконазолу и клотримазолу – 65,8 %, к кетоконазолу – 60,5 %. Самая низкая чувствительность была установлена к амфотерицину В – 47,4 %. Наиболее высокая чувствительность *C. Krusei* установлена к нистатину (100 %), самая низкая – к амфотерицину В (20 %). Из двух выделенных культур *C. glabrata* обе были чувствительны к нистатину, итраконазолу, кетоконазолу, по одной – к клотримазолу и амфотерицину В.

Таблица 11 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из кишечника, у женщин (n = 50) с ХРВБК в сочетании с КДК 1-й группы (абс./%)

Грибы <i>Candida spp.</i>	Нистатин	Клотримазол	Кетоконазол	Амфотерицин	Флуконазол	Итраконазол
<i>C. albicans</i> (n = 35)	35/100	24/68,6	21/60	17/48,6	22/62,9	23/65,7
<i>C. krusei</i> (n = 11)	11/100	6/54,5	5/45,5	—	—	3/27,3
<i>C. glabrata</i> (n = 3)	3/100	2/66,7	—	2/66,7	—	3/100

Продолжение таблицы 11

Грибы <i>Candida spp.</i>	Нистатин	Клотримазол	Кетоконазол	Амфотерицин	Флуконазол	Итраконазол
<i>C. tropicalis</i> (n = 1)	1/100	1/100	—	—	—	—

Наибольшую чувствительность культуры *C. albicans* (100 %), выделенные из кишечника, продемонстрировали к нистатину (таблица 11). Чувствительность к клотримазолу составила 68,6 %, к итраконазолу – 65,7 %, к флуконазолу – 62,9 %, к кетоконазолу – 60 %. Наименьшая активность установлена к амфотерицину В и составила 48,6 %. Чувствительность культур *C. Albicans* к системным антимикотикам составила: 62,9 % – к флуконазолу, 65,7 % – к итраконазолу. Все культуры *C. non-albicans* были резистентны к флуконазолу. Чувствительность к итраконазолу составила: у *C. krusei* – 27,3 %, *C. glabrata* – 100 %. Одна выделенная культура *C. tropicalis* была резистентна к итраконазолу. 11 культур *C. krusei* были чувствительны к нистатину, 6 культур были чувствительны к клотримазолу, 5 – к кетоконазолу. Культура *C. tropicalis* была чувствительна к нистатину, клотримазолу, кетоконазолу. Одна культура *C. glabrata* была резистентна к кетоконазолу, вторая – к кетоконазолу, клотримазолу, третья – к кетоконазолу, амфотерицину В.

В таблице 12 представлена чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, у женщин с ХРВВК, протекающего без КДК.

Таблица 12 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, у женщин (n = 100) с ХРВВК, протекающего без КДК (абс./%)

Грибы <i>Candida spp.</i>	Нистатин	Клотримазол	Кетоконазол	Амфотерицин	Флуконазол	Итраконазол
<i>C. albicans</i> (n = 82)	82/100	63/76,8	49/59,8	47/57,3	54/65,9	51/62,2
<i>C. krusei</i> (n = 7)	7/100	6/85,7	2/28,6	6/85,7	—	2/28,6

Продолжение таблицы 12

Грибы <i>Candida spp.</i>	Нистатин	Клотримазол	Кетоконазол	Амфотерицин	Флуконазол	Итраконазол
<i>C. glabrata</i> (n = 11)	11/100	9/81,8	4/36,7	4/36,7	—	4/36,7

Наибольшая активность по отношению к грибам рода *Candida* установлена у нистатина, к нему чувствительны все культуры (100 %) грибов *Candida spp.* (таблица 12). Практически треть культур *C. albicans* и все культуры видов *C. non-albicans* были резистентны к флуконазолу. Достаточно высокая активность отмечена у клотримазола в отношении *C. albicans* (76,8 %) и видов *C. non-albicans* (81,8 %, 85,7 %). Высокая активность в отношении культур *C. krusei* установлена у амфотерицина В (85,7 %). К итраконазолу чувствительность грибов *Candida spp.* колебалась от 62,2 % у *C. albicans* до 28,6 % у *C. krusei*.

Согласно результатам проведенных исследований, все культуры грибов *Candida spp.*, выделенных от женщин с ХРВВК, обладали самой высокой чувствительностью к антибиотику полиенового ряда – нистатину. Данные настоящего исследования нашли подтверждение в литературе. В исследованиях, проведенных S. K. Fan, X. P. Liu (2011), G. Pressen et al. (2012), 85,4–90 % культур *Candida spp.* обладали высокой чувствительностью к нистатину.

На рисунках 3 и 4 показана сравнительная чувствительность культур *C. albicans* и *C. krusei*, выделенных из влагалища и кишечника, у женщин с ХРВВК в сочетании с КДК.

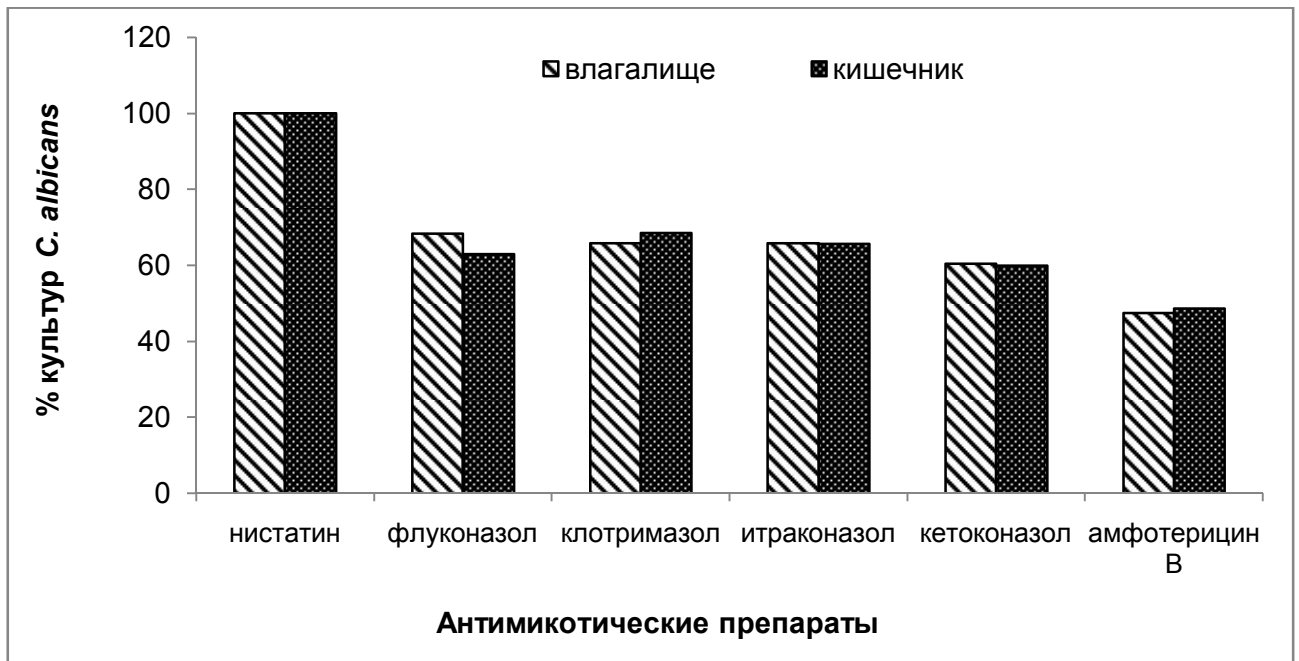


Рисунок 3 – Чувствительность культур *C. albicans*, выделенных из влагалища (n = 38) и кишечника (n = 35), к антимикотикам (диско-диффузионный метод)

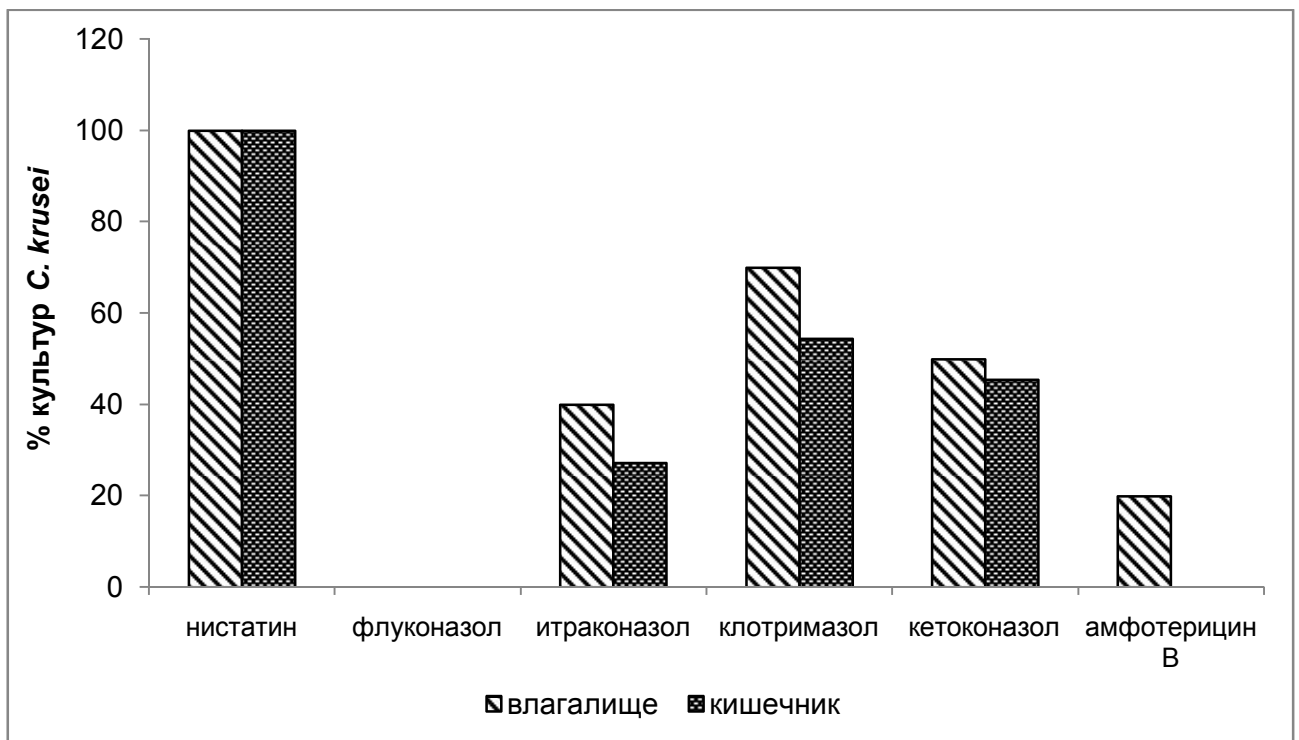


Рисунок 4 – Чувствительность культур *C. krusei*, выделенных из влагалища (n = 10) и кишечника (n = 11), к антимикотикам (диско-диффузионный метод)

Анализ диаграмм показал, что чувствительность культур, выделенных от женщин с ХРВБК, из двух локусов была практически идентичной. Таким образом, основываясь на данных исследований видового состава грибов *Candida spp.* и их чувствительности к антимикотикам, можно предположить, что у большинства пациенток возбудитель сочетанного кандидозного воспаления УГТ и кишечника единый и, следовательно, рациональным представляется выбор единого препарата для лечения патологического процесса в двух локусах.

В настоящее время, кроме нистатина, имеется еще один препарат группы полиенового ряда – натамицин, рекомендованный для лечения ХРВБК. Однако натамицин не входит ни в одну тест-систему для определения антимикотической активности. Проведено сравнение активности натамицина и нистатина по отношению к грибам рода *Candida*. Для этого были выделены активные компоненты нистатина и натамицина из вагинальных суппозиторий и методом серийных разведений в плотных питательных средах определена минимальная концентрация этих препаратов, ингибирующая рост (МКПИР) грибов рода *Candida spp.*

Результаты определения МКПИР для нистатина и натамицина для всех культур *Candida spp.* представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Чувствительность культур *Candida spp.* (n = 200), выделенных из влагалища и кишечника, у женщин с ХРВБК к различным разведениям натамицина и нистатина (абс./%)

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1 разв.		2 разв.		3 разв.		4 разв.		5 разв.		6 разв.	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ / %
<i>C. albicans</i> (n = 155)	82/ 52,9	—	62/ 40,0	—	7/ 4,5	5/ 3,2	4/ 2,6	88/ 56,8	—	44/ 28,4	—	18/ 11,6

Продолжение таблицы 13

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1 разв.		2 разв.		3 разв.		4 разв.		5 разв.		6 разв.	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
<i>C. krusei</i> (n = 28)	25/ 89,3	—	3/ 10,7	—	—	2/ 7,2	—	20/ 71,4	—	5/ 17,6	—	1/ 3,6
<i>C. glabrata</i> (n = 16)	10/ 62,5	—	6/ 37,5	—	—	—	—	11/ 68,6	—	5/ 31,4	—	—
<i>C. tropicalis</i> (n = 1)	1/ 100	—	—	—	—	—	—	—	—	1/ 100	—	—
Примечание: минимальной концентрацией препаратов считали разведения от 4 до 6.												

Как следует из таблицы 13, результаты определения МКПИР показали, что большинство культур *C. albicans* (96,8 %), *C. glabrata* (100 %), *C. krusei* (92,6 %) чувствительны к наименьшим концентрациям натамицина (разведения от 4 до 6). Установлено, что к максимальным концентрациям нистатина чувствительны 6,8 % *C. albicans*, 100 % культур *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. tropicalis*. Следовательно, по результатам исследования, натамицин оказался значительно активнее нистатина по отношению к грибам рода *Candida*.

Была определена МКПИР для нистатина и натамицина по отношению ко всем культурам *Candida spp.*, выделенным от женщин с ХРВБК обеих групп. Результаты исследования приведены в таблицах 14, 15 и 16.

Таблица 14 – Чувствительность культур *Candida spp.* (n = 50), выделенных из влагалища, у женщин с ХРВВК в сочетании с КДК к различным разведениям натамицина и нистатина (абс./%)

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1 разв.		2 разв.		3 разв.		4 разв.		5 разв.		6 разв.	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
<i>C. albicans</i> (n = 38)	22/ 57,9	—	13/ 34,2	—	1/ 2,6	2/ 5,3	2/ 5,3	20/ 52,6	—	14/ 36,8	—	2/ 5,3
<i>C. krusei</i> (n = 10)	10/ 100	—	—	—	—	1/ 10,0	—	7/ 70,0	—	1/ 10,0	—	1/ 10,0
<i>C. glabrata</i> (n = 2)	1/ 50,0	—	1/ 50,0	—	—	—	—	2/ 100	—	—	—	—
Примечание: минимальной концентрацией препаратов считали разведения от 4 до 6.												

Таблица 15 – Чувствительность культур *Candida spp.* (n = 50), выделенных из кишечника, у женщин с ХРВВК в сочетании с КДК к различным разведениям натамицина и нистатина (абс./%)

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1 разв.		2 разв.		3 разв.		4 разв.		5 разв.		6 разв.	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
<i>C. albicans</i> (n = 35)	23/ 65,7	—	9/ 25,7	—	1/ 2,9	2/ 5,7	2/ 5,7	24/ 68,6	—	8/ 22,9	—	1/ 2,9
<i>C. krusei</i> (n = 11)	9/ 81,8	—	2/ 18,2	—	—	—	—	8/ 72,7	—	3/ 27,3	—	—
<i>C. glabrata</i> (n = 3)	1/ 33,3	—	2/ 66,7	—	—	—	—	3/ 100	—	—	—	—

Продолжение таблицы 15

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1 разв.		2 разв.		3 разв.		4 разв.		5 разв.		6 разв.	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
<i>C. tropicalis</i> (n = 1)	1/ 100	—	—	—	—	—	—	—	—	1/ 100	—	—
Примечание: минимальной концентрацией препаратов считали разведения от 4 до 6.												

При анализе результатов проведенного исследования установлено, что большинство культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища (94,7 %) и кишечника (94,4 %) у женщин 1-й группы, чувствительны к наиболее низким концентрациям натамицина и 94,7 и 94,3 % соответственно – к высоким концентрациям нистатина (см. таблицы 14 и 15).

Такая же зависимость была установлена у грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища от женщин 2-й группы (таблица 16).

Таблица 16 – Чувствительность культур *Candida spp.* (n = 100), выделенных из влагалища, у женщин с ХРВБК протекающем без КДК к различным разведениям натамицина и нистатина (абс./%)

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1 разв.		2 разв.		3 разв.		4 разв.		5 разв.		6 разв.	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
<i>C. albicans</i> (n = 82)	37/ 45,1	—	40/ 48,8	—	5/ 6,1	1/ 1,2	—	44/ 53,7	—	22/ 26,8	—	15/ 18,3
<i>C. krusei</i> (n = 7)	6/ 85,7	—	1/ 14,3	—	—	1/ 14,3	—	5/ 71,4	—	1/ 14,3	—	—

Продолжение таблицы 16

Культуры <i>Candida spp.</i> (количество культур)	Разведение препарата (мг/мл)											
	1 разв.		2 разв.		3 разв.		4 разв.		5 разв.		6 разв.	
	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.	нис.	нат.
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
<i>C. glabrata</i> (n = 11)	8/ 72,7	—	3/ 27,3	—	—	—	—	6/ 54,5	—	5/ 45,5	—	—
Примечание: минимальной концентрацией препаратов считали разведения от 4 до 6.												

Из анализа результатов исследования МКПИР следует, что для лечения натамицином кандидозного процесса, вызванного всеми видами грибов *Candida spp.*, требуются более низкие концентрации препарата, чем нистатина: как для лечения кандидоза УГТ, так и КДК.

Кроме того, при лечении нистатином КДК могут развиваться побочные явления: тошнота, рвота, метеоризм, диарея (инструкция по применению). При лечении натамицином подобные побочные эффекты развиваются крайне редко. При лечении кандидоза УГТ, кроме того, комплаентность применения натамицина интравагинально выше (1 раз в день), чем нистатина (2 раза в день). В связи с чем натамицин был выбран для лечения пациенток с ХРВБК, в том числе, протекающем на фоне КДК, в настоящем исследовании.

3.3 Течение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, в том числе, сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника

Возраст обследованных пациенток представлен в таблице 17. Наибольшую часть в 1 группе (ХРВБК + КДК) составили женщины в возрасте от 31 до 40 лет (66 %), во 2 группе (ХРВБК) женщины – от 21 до 30 лет (76 %). Женщины до 20 лет составили 4 % и 3 %, в возрасте более 40 лет – 2 % и 6 % в сравниваемых группах соответственно.

Таблица 17 – Возраст женщин с ХРВБК в группах сравнения

Возраст	ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
	n = 50	% ± D□	n = 100	% ± D□
До 20 лет	2	4 ± 2,8	3	3 ± 1,7
21–30 лет	14	28 ± 6,3	76	76 ± 4,3
31–40 лет	33	66 ± 6,7	15	15 ± 3,6
Более 41	1	2 ± 2,8	6	6 ± 2,4
Примечание: % ± D – (в таблицах 17–35) доля наблюдений от общей численности ± стандартная ошибка.				

В полной мере оценить состояние пациенток с ХРВБК возможно только при комплексном анализе с учетом их жалоб, анамнеза morbi и vitea женщин, осмотра и результатам лабораторных исследований.

В таблице 18 представлены результаты изучения давности заболевания и частоты рецидивирования воспалительного процесса во влагалище.

Таблица 18 – Продолжительность течения воспалительного процесса и количество обострений влагалищного кандидоза у женщин с ХРВБК

Давность и частота обострений ХРВБК		ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Давность заболевания	до 1 года	4	8 ± 3,8	31	31 ± 4,6**
	1–5 лет	15	30 ± 6,5	65	65 ± 4,8
	более 5 лет	31	62 ± 6,9	4	4 ± 2,0
Частота обострений в год	4 раза в год	13	26 ± 6,2	52	52 ± 5,0**
	5–6 раз в год	31	62 ± 6,9	42	42 ± 4,9**
	более 6 раз в год	6	12 ± 4,6	6	6 ± 2,4
Примечание: ** – z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой p < 0,05).					

Большая часть пациенток ($62 \pm 6,9$ %) 1-й группы страдали ХРВБК более 5 лет, тогда как женщины 2-й группы ($65 \pm 4,8$ %) – от 1 года до 5 лет: ($31 \pm 4,6$ %) женщин 2-й группы страдали ХРВБК около 1 года и всего 4 % пациенток имели заболевание более 5 лет. Выявлено, что более частые обострения (от 5 до 6 раз в год) регистрировались у ($62 \pm 6,9$ %) у женщин с ХРВБК в сочетании с КДК, у женщин без КДК эта цифра составила ($42 \pm 4,9$ %). Более 6 раз в год обострение воспалительного процесса регистрировалось у ($12 \pm 4,6$ %) женщин 1-й группы и ($6 \pm 2,4$ %) женщин 2-й группы.

Проведен сравнительный анализ длительности воспалительного процесса со стороны кишечника у женщин с ХРВБК обеих групп (таблица 19).

Таблица 19 – Продолжительность субъективных симптомов со стороны кишечника у женщин 1-й группы (ХРВБК в сочетании с КДК)

Длительность изменений	ХРВБК + КДК (1-я группа)	
	n = 50	% $\pm$ D
1 год	3	$6 \pm 3,6$
От 1 до 5 лет	10	$20 \pm 5,7$
Более 5 лет	37	$74 \pm 6,2$

Анализ полученных данных показал (таблица 19), что большинство ($74 \pm 6,2$ %) пациенток имели изменения со стороны кишечника более 5 лет, по поводу чего ранее не обследовались и лечение не получали. У единичных пациенток 2-й группы подобные жалобы не были систематическими и носили эпизодический характер.

Проведено сравнение давности ВБК и изменений со стороны кишечника у женщин 1-й группы (рисунок 5).

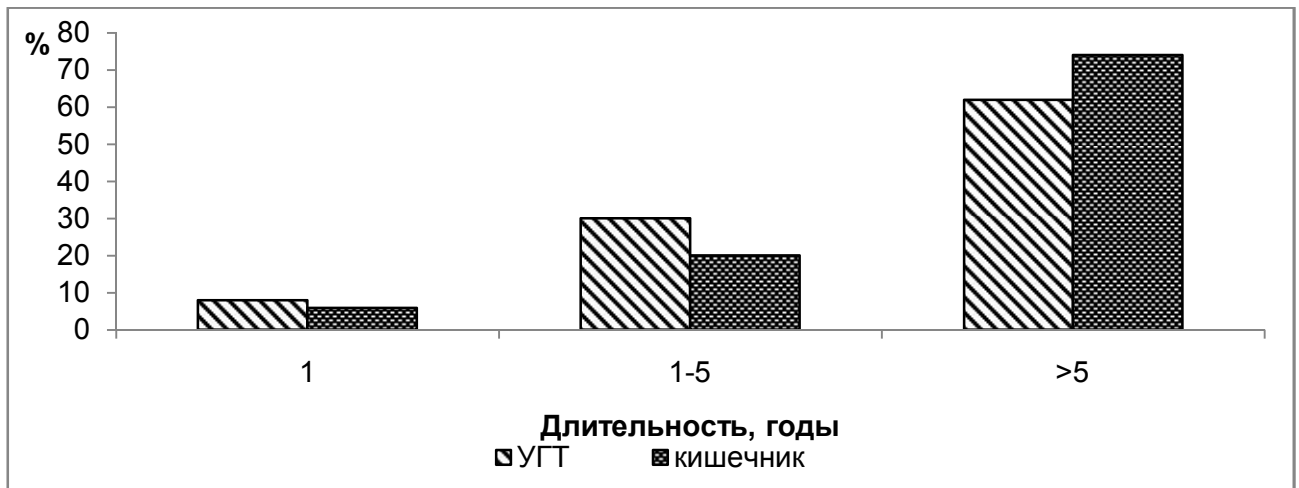


Рисунок 5 – Длительность ХРВВК и изменений со стороны кишечника у женщин 1-й группы

Таким образом, длительность изменений в обоих локусах у большей части женщин 1-й группы составила более 5 лет, при этом давность изменений более 5 лет со стороны кишечника была выявлена в 1,2 раза чаще, чем со стороны УГТ.

Анализ причин, которые способствовали, по мнению пациенток, развитию воспаления в УГТ, показал, что практически половина женщин 2-й группы (43 %) и треть женщин 1-й группы (26 %) указать причину заболевания не могли (рисунок 6).

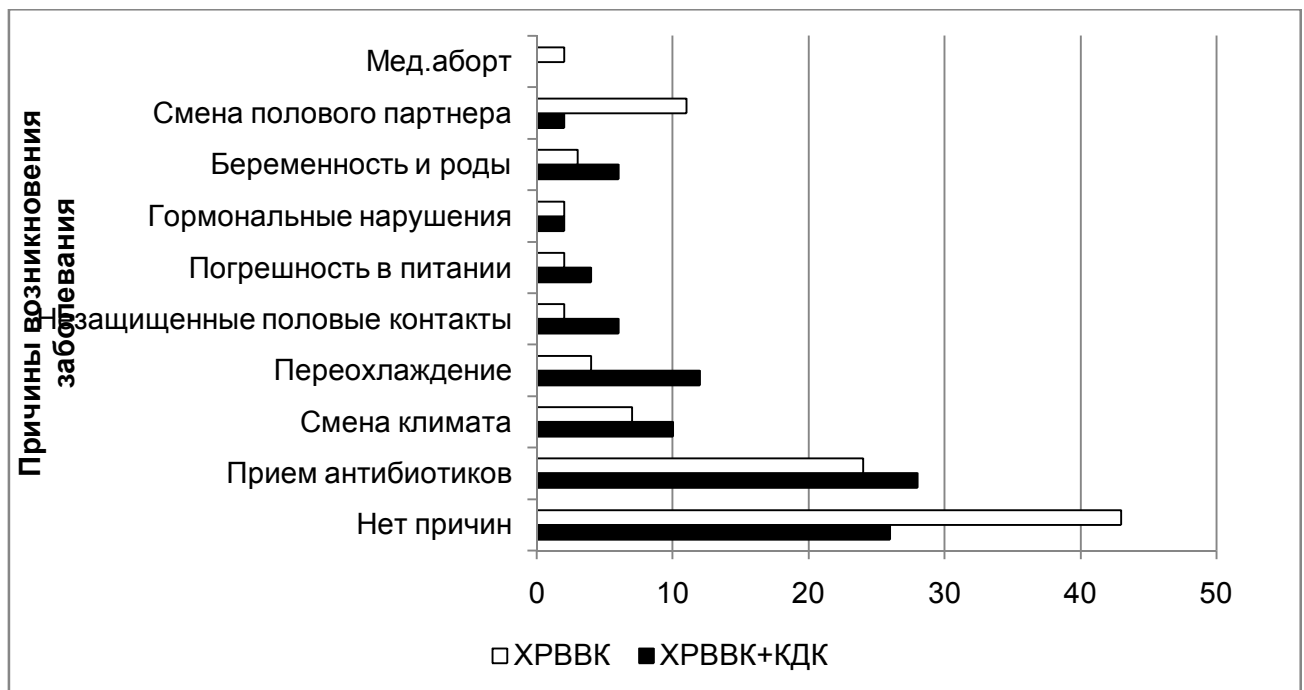


Рисунок 6 – Основные причины, способствующие развитию УГК

Двадцать семь процентов пациенток 1-й группы и 23 % пациенток 2-й группы связывали дебют заболевания с курсом антибиотикотерапии. Двенадцать процентов женщин 1-й группы и 4 % женщин 2-й группы связали начало заболевания с переохлаждением. Одиннадцать процентов пациенток 2-й группы и 2 % пациенток 1-й группы отметили обострение заболевания после смены полового партнера, 10 % женщин 2-й группы и 7 % женщин связали дебют заболевания с переменой климатических условий. Незащищенные половые контакты явились причиной начала заболевания у 6 % пациенток 1-й группы и 2 % пациенток 2-й группы. Беременность и роды спровоцировали дебют воспаления у 6 % женщин 1-й группы и 3 % 2-й группы. Три процента пациенток обеих групп связали возникновение заболевания с приемом гормональных противозачаточных препаратов. Четыре процента женщин 1-й группы и 2 % женщин 2-й группы связали начало заболевания с погрешностью в питании. Начало заболевания 3 % пациенток 2-й группы связали с медицинским абортом, тогда как пациентки 1-й группы такой причины вообще не указывали.

Анализ причин развития кандидоза влагалища показал, что достоверных различий между двумя группами пациенток нет.

Всем женщинам 1-й и 2-й групп до обращения в Центр урогенитальных инфекций ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Центр УГИ) был установлен диагноз: ХРВБК. В таблице 20 представлены методы лечения пациенток до обращения в Центр УГИ: вагинальные свечи («Клотримазол», «Тержинан», «Клион Д» и др.); флуконазол по 150 мг 1 раз в неделю длительно, влагалищные ванночки с хлоргексидином и фурацилином, назначались гинекологами, у которых наблюдались пациентки. Кроме того, части больных назначалось комбинированное лечение системными и местными препаратами.

Таблица 20 – Методы лечения предыдущих обострений воспалительного процесса у женщин с ХРВБК

Методы лечения, применяемые ранее	ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
	n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Длительный прием флуконазола, 150 мг 1 раз в неделю в течение 2–3 месяцев	17	34 ± 5,3	28	28 ± 4,5
Вагинальные свечи	7	14 ± 4,9	23	23 ± 4,2
Флуконазол 150 мг однократно + вагинальные свечи	6	12 ± 4,6	19	19 ± 3,9
Влагалищные ванночки	10	20 ± 5,7	21	21 ± 4,1
Вагинальные свечи + влагалищные ванночки	5	10 ± 4,2	5	5 ± 2,2
Флуконазол 150 мг + влагалищные ванночки	4	8 ± 3,8	2	2 ± 1,4
Флуконазол 150 мг + влагалищные ванночки + вагинальные свечи	1	2 ± 2,0	2	2 ± 1,4

Из таблицы 20 следует, что наиболее частым методом купирования обострения ХРВБК у женщин обеих групп (34 и 28 % соответственно) являлся прием флуконазола в дозе 150 мг 1 раз в неделю. Практически равное количество пациенток в обеих группах (20 и 21 % соответственно) использовали в целях лечения обострения регулярные влагалищные ванночки. Одновременный прием системного и местного антимикотика назначался 12 % пациенток 1-й группы и 19 % – 2-й группы. 23 % женщин 2-й группы и 14 % женщин 1-й группы купировали обострение, прибегая к использованию местных антимикотических препаратов в виде влагалищных суппозиторий и таблеток.

Было проанализировано наличие заболеваний внутренних органов и гинекологической сферы у пациенток с ХРВБК, которые представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Заболевания внутренних органов и гинекологической сферы у женщин с ХРБВК

Заболевания		ХРБВК + КДК (1 гр.)		ХРБВК (2 гр.)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Заболевания внутренних органов	хр. пиелонефрит	3	6 ± 3,4	7	7 ± 2,6
	хр. гастродуоденит, язвенная болезнь, колит, геморрой	26	52 ± 7,1	32	32 ± 4,7**
	заболевания ЛОР-органов	6	12 ± 4,6	8	8 ± 2,7
	заболевания ЦНС	4	8 ± 3,8	6	6 ± 2,4
	заболевания эндокринной системы	11	22 ± 5,9	12	12 ± 3,2
Гинекологические заболевания	цервицит	11	22 ± 5,9	10	10 ± 3,0
	миома матки	3	6 ± 3,4	8	8 ± 2,7
	бесплодие	5	10 ± 4,2	2	2 ± 1,4
	кисты яичников	3	6 ± 3,4	11	11 ± 3,1
	сальпингит	3	6 ± 3,4	4	4 ± 2,0
	полипы шейки матки	1	2 ± 2,0	2	2 ± 1,4
	спаечная болезнь ОМТ	1	2 ± 2,0	3	3 ± 1,7
	кисты шейки матки	—	—	1	1 ± 1,0
Примечание: ** – z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой p < 0,05).					

Половина пациенток 1-й группы и 1/3 пациенток 2-й группы (52 и 32 % соответственно), имели заболевания ЖКТ, при этом достоверно выше (52 ± 7,1 %) у женщин 1-й группы отмечалась патология органов ЖКТ. Заболевания эндокринной системы (гипофункция щитовидной железы, гипоталамический синдром, нарушение толерантности к углеводам и СД в анамнезе) были выявлены у 22 и 12 % пациенток соответственно. Хронические заболевания ЛОР-органов имели 12 % женщин 1-й группы и 8 % – 2-й группы.

Заболевания ЦНС практически в равном количестве были зафиксированы у пациенток обеих групп (8 и 6 % соответственно).

Таким образом, патология ЖКТ у женщин 1-й группы может являться одним из основных предрасполагающих факторов в поддержании воспалительного процесса во влагалище. Возможно, женщины 2-й группы, имеющие заболевания органов ЖКТ, могут составить группу риска по развитию сочетанной патологии УГТ и ЖКТ, обусловленной грибами рода *Candida*. Также нарушение углеводного обмена может привести к развитию сочетанной патологии.

Сравнение наличия гинекологических заболеваний выявило незначительное преобладание патологии шейки матки у женщин 1-й группы. Так, цервицит регистрировался у 22 % женщин 1-й группы и у 10 % – 2-й группы. Миома матки имела в анамнезе у женщин в обеих группах практически в равных долях: 6 и 8 % соответственно. Бесплодие в анамнезе отмечалось у 10 % пациенток 1-й группы и 2 % – 2-й группы. Спаечная болезнь ОМТ и кисты яичников у женщин 2-й группы регистрировались чаще и составили 3 и 11 % соответственно.

Достоверных отличий в структуре гинекологических заболеваний сравниваемых групп не отмечалось.

В таблице 22 приведены основные факторы, способствующие развитию ХРВВК, и частота их выявления у женщин.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика факторов, способствующих хроническому течению воспалительного процесса у пациенток с ХРВБК

Факторы		ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Вредные привычки	курение	1	2 ± 2,0	12	12 ± 3,2
	прием алкоголя (1 раз в неделю)	16	32 ± 6,6	31	31 ± 4,6
	курение + прием алкоголя	5	10 ± 4,2	7	7 ± 2,6
ИППП, ВИЧ-инфекция	ИППП в анамнезе	18	36 ± 6,8	34	34 ± 4,7
	ВИЧ	6	12 ± 4,6	2	2 ± 1,4
	ИППП + ВИЧ	2	4 ± 2,8	—	—
Метод контрацепции	прием оральных контрацептивов	16	32 ± 6,6	21	21 ± 4,5
	внутриматочная спираль	7	14 ± 4,9	12	12 ± 3,2
	использование презервативов	—	—	37	37 ± 4,8**
Ношение тесного синтетического белья и прокладок на каждый день		39	78 ± 5,9	65	65 ± 4,8*
Вид половых контактов	генитально- генитальные	10	20 ± 5,7	75	75 ± 4,3*
	генитально- генитальные + оро-генитальные	33	66 ± 6,7	25	25 ± 4,3**
	генитально- генитальные + ано-генитальные + оро-генитальные	7	14 ± 4,9	—	—*

Продолжение таблицы 22

Факторы		ХРБВК + КДК (1-я группа)		ХРБВК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Количество половых партнеров	постоянный, один	44	88 ± 4,6	63	63 ± 4,8
	постоянных, два	5	10 ± 4,2	24	24 ± 4,3
	непостоянные, более двух	1	2 ± 2,0	13	13 ± 3,4
Примечания:					
1. * – значение для критерия Манна-Уитни (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$);					
2. ** – z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).					

При анализе причин, способствующих поддержанию хронического течения УГК, было выявлено, что практически в равных соотношениях женщины обеих групп употребляли алкоголь (32 и 31 % соответственно). Курящих женщин во 2-й группе было выявлено больше, чем в 1-й группе: 12 и 2 % соответственно. Инфекций, передаваемых половым путем, в анамнезе было выявлено у 36 % пациенток 1-й группы и у 34 % пациенток 2-й группы.

Выявлена разница в использовании методов контрацепции женщинами обеих групп. Так, пациентки 2-й группы (37 %) применяли для контрацепции презервативы. Ни одна пациентка 1-й группы презервативы не использовали. Использование внутриматочной спирали пациентками обеих групп было одинаково. Оральные контрацептивы использовали 32 % женщин 1-й группы и 21 % женщин 2-й группы.

Выявлено, что ношение тесного синтетического белья и использование прокладок на каждый день женщинами 1-й группы достоверно ($p < 0,05$) выше.

Также нетрадиционные половые контакты (оро- и ано-генитальные) в сочетании с традиционными (генитально-генитальные) чаще практиковали пациентки 1-й группы ($p < 0,05$).

Два и более половых партнера чаще регистрировалось у пациенток 2-й группы.

Все пациентки обратились к дерматовенерологу во время обострения ХРВБК. Основной жалобой являлись периодические влагалищные выделения, характер которых представлен в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнительная характеристика влагалищных выделений у пациенток с ХРВБК в стадии обострения

Характеристика выделений		ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Количество выделений	скудное	—	—	8	8 ± 2,7
	умеренное	28	56 ± 7,0	59	59 ± 4,9
	обильное	22	44 ± 7,0	33	33 ± 4,7
Характер выделений	творожистые	16	32 ± 6,6	61	61 ± 4,9*
	сметанообразные	32	64 ± 6,8	35	35 ± 4,7*
	слизистые	2	4 ± 2,8	4	4 ± 2,0
Цвет выделений	белые	14	28 ± 6,3	77	77 ± 4,2**
	желтые	36	72 ± 6,3	33	33 ± 4,7**
Примечания:					
1. * – значение для критерия Манна-Уитни (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$);					
2. ** – z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).					

Из таблицы 23 следует, что наибольшее число женщин обеих групп жаловались на умеренные выделения из влагалища, 8 % пациенток 2-й группы отмечали скудный объем выделений, 44 % женщин 1-й группы и треть женщин (33 %) 2-й группы беспокоили обильные выделения.

По характеру выделений между двумя группами сравнения выявилась статистически достоверная разница: у женщин 1-й группы преобладали сметанообразные выделения, у женщин 2-й группы – творожистые выделения. Достоверно большая часть женщин 1-й группы (72 ± 6,3 %) указывали на желтый цвет выделений, 2-й группы (74 ± 4,2 %) – на белый цвет выделений.

Выделения из половых путей сопровождались субъективными

ощущениями, которые представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Сравнительная характеристика жалоб пациенток с ХРВБК, предъявляемых со стороны УГТ

Жалобы		ХРВБК + ДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Зуд	отсутствует	4	8 ± 3,8	2	2 ± 1,4
	умеренный	35	70 ± 6,8	41	41 ± 4,9**
	интенсивный	11	22 ± 5,9	57	57 ± 5,0
Жжение	отсутствует	21	42 ± 7,0	5	5 ± 2,2
	умеренное	19	38 ± 6,9	57	57 ± 5,0**
	интенсивное	10	20 ± 5,7	38	38 ± 4,9**
Болезненность при мочеиспускании НПО		17	34 ± 6,7	24	24 ± 4,3
Диспареуния		39	78 ± 5,9	47	47 ± 5,1**
Болезненность области живота	область ОМТ	8	16 ± 5,2	25	25 ± 4,3
	область кишечника	—	—	1	1 ± 1,0
	область ОМТ и кишечника	37	74 ± 6,2	45	45 ± 5,0*
Связь обострения с менструальным циклом	перед менструацией	48	96 ± 2,8	58	58 ± 4,9*
	после менструации	2	4 ± 2,8	42	42 ± 4,9*
Примечание:					
1. * – значение для критерия Манна-Уитни (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$);					
2. ** – z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).					

При анализе жалоб было выявлено, что достоверно большее число женщин 1-й группы (70 %) в период очередного обострения ХРВБК предъявляли жалобы на умеренный зуд ($p = 0,001$), тогда как 57 % пациенток 2-й группы испытывали интенсивный зуд. На умеренное и интенсивное жжение достоверно чаще

жаловались женщины 2-й группы: 57 и 38 % соответственно. Жалобы на явления диспареунии в 1,7 раза достоверно чаще предъявляли пациентки 1-й группы.

Болезненные ощущения в области живота отмечали все женщины. Пациентки 1-й группы достоверно чаще (в 1,6 раза) предъявляли жалобы на сочетанные боли с локализацией в области кишечника и ОМТ.

Достоверно большая часть пациенток 1-й группы (96 %) указали на обострение ХРВБК перед началом очередной менструации ($p < 0,05$), тогда как всего 58 % женщин 2-й группы отмечали обострение ХРВБК перед ожидаемой менструацией, а 42 % – после менструации.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что женщин, страдающих ХРВБК в сочетании с КДК, чаще беспокоит умеренный, а не интенсивный зуд, а отсутствие жжения в области НПО отмечено чаще (у 42 %), чем умеренное и интенсивное жжение (у 58 %), они чаще испытывают болезненность области кишечника и ОМТ (74 %).

При сборе анамнеза и детализации жалоб выяснилось, что практически все женщины имеют изменения со стороны органов ЖКТ (таблица 25).

Таблица 25 – Изменения, выявленные со стороны кишечника у женщин с ХРВБК

Изменения		ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
		n = 50	% $\pm$ D	n = 100	% $\pm$ D
Аппетит	нормальный	34	68 $\pm$ 6,6	97	97 $\pm$ 1,7
	снижен	16	32 $\pm$ 6,6	3	3 $\pm$ 1,7**
Предпочитаемое питание	сбалансированное	4	8 $\pm$ 3,8	67	67 $\pm$ 4,7
	с избыточным содержанием углеводов	34	68 $\pm$ 6,6	13	13 $\pm$ 3,4**
	с избыточным содержанием белка	12	24 $\pm$ 6,0	20	20 $\pm$ 4,0

Продолжение таблицы 25

Изменения		ХРБВК + КДК (1-я группа)		ХРБВК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Аллергические реакции с проявлением на коже		11	22 ± 5,9	5	5 ± 4,2*
Флатуленция		37	74 ± 6,2	15	15 ± 3,6**
Метеоризм, абдоминальный дискомфорт		34	68 ± 6,6	13	13 ± 3,4**
Характер и частота стула	оформленный 1 раз в сутки	—	—	69	69 ± 4,6
	запоры от 2 до 5 дней	24	48 ± 7,1	7	7 ± 2,6**
	кашицеобразный 1–3 раза в сутки	26	52 ± 7,1	3	3 ± 1,7**
Примеси в стуле	слизь	12	24 ± 6,0	6	6 ± 2,4**
	редко кровь	2	4 ± 2,8	1	1 ± 1,0
Признаки синдрома хронической усталости		16	32 ± 6,6	12	12 ± 3,2**
Примечание: ** – z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой p < 0,05).					

Как следует из таблицы 25, треть женщин 1-й группы достоверно чаще отмечали снижение аппетита, а также у 2/3 женщин достоверно чаще была выявлена погрешность в питании с преобладанием в рационе продуктов, богатых углеводами.

Аллергические реакции на продукты питания с проявлениями на коже регистрировались достоверно чаще у пациенток 1-й группы (p < 0,05). Вероятнее всего, развитие аллергических реакций обусловлено микогенной сенсibilизацией, развивающейся к грибам *Candida spp.* [58].

Число женщин 1-й группы, испытывающих флатуленцию, абдоминальный дискомфорт и метеоризм было достоверно выше.

Проанализировав характер и частоту стула выявили, что количество пациенток 1-й группы достоверно чаще страдали запорами. Также женщины 1-й группы достоверно чаще (в 17,3 раза) отмечали кашицеобразный стул от 1 до 3 раз в сутки. Кроме того, пациентками 1-й группы достоверно чаще было отмечено присутствие слизи в стуле.

Признаки синдрома хронической усталости статистически достоверно имели большее число женщин 1-й группы (32 %), чем 2-й ($p = 0,006$).

Субъективные симптомы, выявленные со стороны кишечника у пациенток 2-й группы, встречались эпизодически и не носили постоянного характера и, вероятнее всего, были вызваны другими причинами.

Таким образом, у пациенток с ХРВБК, протекающим на фоне КДК, достоверно чаще отмечается снижение аппетита, флатуленция, метеоризм, абдоминальный дискомфорт. У таких пациенток всегда выявляются изменения в характере и частоте стула. Изменения со стороны ЖКТ часто протекают на фоне СХУ. Врачу на приеме необходимо активно выявлять жалобы и обращать внимание на изменения со стороны ЖКТ.

Во время обострения ХРВБК объективные клинические проявления на момент осмотра отмечались у всех пациенток. Результаты осмотра НПО представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Объективные симптомы у женщин с ХРВБК

Клинические симптомы		ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Изменения со стороны НПО (большие и малые половые губы, преддверия влагалища, область клитора, задняя спайка)	застойная гиперемия + умеренная инфильтрация + трещины + «кремообразный» налет	22	44 ± 7,0	18	18 ± 3,8*
	единичные папулы	3	6 ± 3,4	7	7 ± 2,6
	яркая отечная гиперемия + экскориации + «крошковатый» налет	5	10 ± 4,2	43	43 ± 5,0*
	умеренная гиперемия + единичные экскориации	20	40 ± 6,9	32	32 ± 4,7
Свободные выделения из влагалища	скудные	11	22 ± 5,9	61	61 ± 5,1*
	умеренные	38	76 ± 6,0	30	30 ± 4,6*
	обильные	1	2 ± 2,0	9	9 ± 2,9
Характер выделений	сметанообразные	29	58 ± 7,0	28	28 ± 4,5**
	творожистые	5	10 ± 4,2	57	57 ± 5,0**
	слизистые, молочные	16	32 ± 6,6	15	15 ± 3,6

Продолжение таблицы 26

Клинические симптомы	ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
	n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Высыпания на коже пахово-бедренных складок и периаанальной области	5	10 ± 4,2	—	—
Примечания: 1. * – значение для критерия Манна-Уитни (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$); 2. ** – z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).				

Клиническая картина заболевания в группах сравнения различалась. При осмотре НПО женщин 1-й группы в период обострения ХРВБК достоверно чаще выявлялись воспалительные симптомы, характерные для хронического воспаления: застойная гиперемия розовато-синюшного цвета с умеренно выраженной инфильтрацией кожи больших и малых половых губ, преддверия влагалища, области уретры и клитора, с линейными трещинами и «кремообразным» налетом на поверхности. Практически у половины пациенток 2-й группы (43 %) при осмотре преобладали островоспалительные симптомы: яркая отечная гиперемия НПО с множественными эскориациями и с массивным «крошковатым» налетом. С одинаковой частотой у женщин обеих групп при осмотре выявлялись единичные папулы ярко-розового цвета от 0,3 до 0,8 см в диаметре с умеренной инфильтрацией.

Свободные выделения из влагалища в умеренном количестве встречались у женщин 1-й группы в 2,5 раза чаще, чем у женщин 2-й группы ($p = 0,0001$), тогда как у большей половины пациенток (61 %) 2-й группы отмечались скудные выделения из влагалища.

Характер выделений также различался: достоверно чаще у пациенток 1-й группы (58 %) наблюдались сметанообразные выделения, у женщин 2-й группы преобладали творожистые выделения (57 %).

У 5 (10 %) женщин 1-й группы при осмотре наблюдались изменения на коже. Воспалительный процесс носил симметричный характер с локализацией на коже паховых складок с переходом на кожу межъягодичной области, был представлен застойной эритемой розовато-синюшного цвета с умеренно выраженной инфильтрацией с четкими границами, окаймленными венчиком отечной гиперемии ярко-розового цвета. На поверхности эритемы отмечались линейные трещины, мелкопластинчатое шелушение. По периферии эритемы имелись единичные папулы до 0,5 см в диаметре розового цвета с умеренной инфильтрацией. В результатах соскоба с кожи пахово-бедренных складок при микроскопическом исследовании у этих пациенток были обнаружены грибы рода *Candida*.

Аминотест у всех пациенток был отрицательным, pH отделяемого влагалища было в пределах нормы – 3,8–4,5.

Таким образом, такие симптомы со стороны НПО, как превалирование в момент обострения заболевания признаков хронического воспаления: застойной гиперемии с умеренной инфильтрацией с трещинами и «кремообразным» налётом на поверхности у 44 % пациенток, умеренное количество свободных выделений из влагалища (76 %) у большей части (58 %) сметанообразного характера может являться основными признаками ХРВБК, протекающим на фоне КДК.

При осмотре слизистой влагалища и шейки матки у всех женщин были выявлены признаки воспаления, которые представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительная характеристика состояния влагалища и шейки матки у женщин с ХРВБК

Симптомы воспаления		ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Слизистая влагалища	умеренно гиперемирована	46	92 ± 3,8	45	45 ± 5,0*
	ярко-гиперемирована	4	8 ± 3,8	55	55 ± 5,0*

Продолжение таблицы 27

Симптомы воспаления		ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
		n = 50	% ± D	n = 100	% ± D
Отечность стенок влагалища	умеренная	48	96 ± 2,8	43	43 ± 5,0*
	выраженная	2	4 ± 2,8	50	50 ± 5,0*
Выделения в заднем своде влагалища	скудные	3	6 ± 3,4	1	1 ± 1,0
	умеренные	20	40 ± 6,9	30	30 ± 4,6
	обильные	27	54 ± 7,0	69	69 ± 4,6
Характер выделений в заднем своде влагалища	сметанообразные	25	50 ± 7,1	36	36 ± 4,8
	творожистые	15	30 ± 6,5	61	61 ± 4,9**
	слизистые молочные	10	20 ± 5,7	3	3 ± 1,7
Состояние влагалищной части шейки матки	умеренно гиперемирована	36	72 ± 6,0	41	41 ± 4,9*
	ярко-гиперемирована	3	6 ± 3,4	49	49 ± 5,0*
	цервицит (эктопия, лейкоплакия)	11	22 ± 5,9	10	10 ± 3,0
Слизистая пробка в цервикальном канале		50	100	100	100
Примечания:					
1. * – значение для критерия Манна-Уитни (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$);					
2. ** – z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).					

При осмотре слизистой влагалища и шейки матки были выявлены существенные различия. У женщин 1-й группы достоверно чаще носили характер соответствующий хроническому воспалению: умеренная гиперемия и отечность стенок влагалища носили умеренный характер, тогда как у пациенток 2-й группы преобладали – яркая гиперемия и выраженная отечность стенок влагалища.

У пациенток обеих групп в задне-боковом своде влагалища чаще наблюдались обильные выделения, однако характер выделений отличался: у женщин 1-й группы чаще наблюдались сметанообразные выделения, у пациенток

2-й группы достоверно чаще отмечались творожистые выделения.

Яркая гиперемия шейки матки чаще выявлялась у пациенток 2-й группы. Эктоцервицит в 2,2 раза чаще был диагностирован у женщин 1-й группы.

Таким образом, при объективном осмотре у женщин 2-й группы воспалительный процесс чаще носил островоспалительный характер (яркая гиперемия и значительная отечность слизистой влагалища и влагалищной части шейки матки, обильные творожистые выделения в заднем своде), тогда как у пациенток 1-й группы преобладали признаки хронического воспаления (умеренная гиперемия и отечность слизистой влагалища и влагалищной части шейки матки). Кроме этого у женщин 1-й группы чаще регистрировались изменения морфологической структуры влагалищной шейки матки (эктопия, лейкоплакия).

Результаты микроскопического исследования приведены в таблице 28.

Таблица 28 – Микроскопическое исследование отделяемого влагалища у женщин с ХРВБК

Количество лейкоцитов		ХРВБК + КДК (1-я группа)		ХРВБК (2-я группа)	
		n = 0	% ± D	n = 100	% ± D
Во влагалищном отделяемом	до 15	17	34 ± 6,7	22	22 ± 4,1
	выше 15	33	66 ± 6,7	78	78 ± 4,1*
Примечание: * – значение для критерия Манна-Уитни (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).					

Анализ таблицы 28 показал, что лейкоцитоз во влагалищном отделяемом был более выражен у женщин 2-й группы, что может указывать на острое течение воспалительного процесса.

Таким образом, течение обострения у женщин с ХРВБК с КДК и без него характеризовалось симптомами воспаления со стороны УГТ, выраженными в разной степени.

У пациенток 2-й группы с ХРВБК без сочетания с КДК, во время обострения заболевания преобладали островоспалительные симптомы воспаления со стороны УГТ, выраженные в разной степени.

У пациенток 2-й группы с ХРВБК без сочетания с КДК, во время обострения заболевания преобладали островоспалительные симптомы: жалобы на интенсивный зуд (у 57 %), умеренное или интенсивное жжение (у 95 %), яркая отечная гиперемия больших и малых половых губ, области клитора, преддверия влагалища и задней спайки с эксфолиациями и «крошковатым» налетом (у 43 %); яркая гиперемия (у 55 %) и выраженная отечность (у 50 %) слизистой влагалища с обильными (у 60 %) творожистыми (у 61 %) выделениями в заднем своде влагалища; яркая гиперемия влагалищной части шейки матки (у 49 %).

К особенностям течения обострения ХРВБК у женщин с КДК можно отнести преобладание стертых симптомов, в большей степени характерных для хронического воспаления: умеренный зуд в области НПО (у 70 %), умеренное жжение (у 38 %) и отсутствие жжения (у 42 %), диспареуния (у 78 %), застойная гиперемия с умеренной инфильтрацией больших и малых половых губ, области клитора, преддверия влагалища и задней спайки с трещинами и «кремообразным» налетом (у 44 %), умеренная гиперемия с единичными эксфолиациями в области НПО (у 40 %), умеренные (у 76 %) сметанообразные (у 58 %) выделения из влагалища; умеренная гиперемия (у 92 %), умеренная отечность (у 96 %) слизистой влагалища; умеренные (у 40 %) и обильные (у 54 %) выделения преимущественно сметанообразного характера (у 50 %) в заднем своде влагалища; умеренная гиперемия влагалищной части шейки матки.

Кроме того, у 70 % женщин с сочетанием ХРВБК и КДК во время обострения воспалительного процесса в УГТ были выявлены жалобы на болезненность в области кишечника. Семьдесят четыре процента женщин этой группы предъявляли жалобы на флатуленцию, 68 % – на метеоризм и абдоминальный дискомфорт, 100 % – на изменение стула: 48 % – на постоянные запоры, 52 % – на частый до 3-х раз в сутки, кашицеобразный стул. Подобные жалобы у большинства пациенток 2-й группы отсутствовали.

Практикующему врачу необходимо активно выявлять возможные изменения и детализировать жалобы со стороны ЖКТ у женщин с ХРВБК, это поможет предположить о наличии очага кандидозной инфекции в кишечнике и своевременно назначить лечение для санации обоих локусов, не дожидаясь результатов культурального исследования.

3.4 Результаты лечения женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

Для лечения женщин с ХРВБК, сочетанным с КДК, руководствовались общими принципами и правилами для этой категории больных.

При лечении длительно текущего рецидивирующего инфекционного заболевания влагалища, обусловленного представителем УПМ, а именно грибами рода *Candida*, основной целью терапии является устранение клинических симптомов заболевания, снижение концентрации возбудителя, а также достижение длительной ремиссии. При этом необходимо оптимально точно подобрать антимикотический препарат с учетом чувствительности выделенных культур грибов из влагалища у пациенток с ХРВБК.

Полагаясь на данные доступной литературы [78; 132] о высокой эффективности натамицина по отношению к грибам рода *Candida spp.*, обуславливающим воспаление в УГТ и кишечнике, и полученных в результате настоящего исследования данных о высокой активности данного антимикотика по отношению к грибам рода *Candida*, его использовали в качестве этиотропного препарата.

Согласно данным литературы [77; 169], хорошую эффективность в лечении ХРВБК продемонстрировали клотримазол и флуконазол. По результатам настоящего исследования, учитывая чувствительность некоторых культур *Candida spp.* к клотримазолу и флуконазолу, также назначали их в качестве этиотропных препаратов для поддерживающей терапии ХРВБК.

После проведенного основного (во время обострения ХРВБК) и

поддерживающего курса лечения проводили анализ жалоб, повторный клинический осмотр, оценивали микроскопические и результаты культурального исследования (таблицы 29, 30 и 31).

Таблица 29 – Сравнительная характеристика субъективных симптомов до и после основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин с ХРВБК (2-я группа)

Симптомы		До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
		n = 100	% ± D	n = 100	% ± D	n = 100	% ± D
Зуд	отсутствует	2	2 ± 1,4	95	95 ± 2,2	88	88 ± 3,2
	умеренный	41	41 ± 4,9	5	5 ± 2,2*	4	4 ± 2,0**
	интенсивный	57	57 ± 5,0	—	—*	8	8 ± 2,7
Жжение	отсутствует	5	5 ± 2,2	—	—*	—	—
	умеренное	57	57 ± 5,0	4	4 ± 2,0*	9	9 ± 2,9
	интенсивное	38	38 ± 4,9	—	—*	—	—
Болезненность при мочеиспускании НПО		24	24 ± 4,3	—	—*	8	8 ± 2,7
Диспареуния		47	47 ± 5,1	—	—*	11	11 ± 3,1
Болезненность области живота	область ОМТ	25	25 ± 4,3	—	—*	—	—
	область кишечника	1	1 ± 1,0	—	—	—	—
	область ОМТ + кишечника	45	45 ± 5,0	5	5 ± 2,2*	—	—
Количество выделений	скудные	8	8 ± 2,7	95	95 ± 2,7*	—	—
	умеренные	59	56 ± 4,9	5	5 ± 2,2	—	—
	обильные	33	33 ± 4,7	—	—	12	12 ± 3,2

Продолжение таблицы 29

Симптомы		До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
		n = 100	% ± D	n = 100	% ± D	n = 100	% ± D
Характер выделений	творожистые	61	61 ± 4,9	—	—	12	12 ± 3,2
	сметанообразные	35	35 ± 4,7	—	—	—	—
	слизистые, молочные	4	4 ± 2,0	100	100 ± 0*	—	—
Цвет выделений	желтые	77	77 ± 4,2	—	—*	10	10 ± 3,0
	белые	33	33 ± 4,7	100	100	2	2 ± 1,4**
Примечание: * – значение для z-критерия (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).							

После лечения обострения ХРВБК натамицином пациенток 2-й группы этиологическое выздоровление (по результатам культурального исследования) со стороны УГК наступило у всех 100 (100 %) женщин, при объективном осмотре признаки воспаления со стороны НПО регрессировали, 5 пациенток предъявляли жалобы на умеренный эпизодический зуд и 4 пациентки – на умеренное жжение в области НПО. Признаки диспареунии и болезненности при мочеиспускании НПО регрессировали. У 96 % женщин изменился характер выделений: с творожистых и сметанообразных на молочные слизистые.

По окончании курса поддерживающей терапии у 1 пациентки 2-й группы, получающей натамицин, у 6 пациенток, получавших флуконазол перорально, и 5 пациенток, получавших клотримазол вагинально, развился рецидив ХРВБК. Двенадцать (12 %) пациенток предъявляли жалобы на обильные выделения творожистого характера, все пациентки испытывали зуд (у 4 (4 %) – умеренный, у 8 (8 %) – интенсивный), умеренное жжение отметили 9 (9 %) пациенток, 8 (8 %) женщин испытывали болезненность при мочеиспускании НПО, 11 (11 %) – диспареунию.

Таблица 30 – Объективные клинические проявления до и после лечения основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин с ХРВБК (2-я группа)

Симптомы		До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
		n = 100	% ± D	n = 100	% ± D	n = 100	% ± D
Изменение со стороны НПО (большие и малые половые губы, преддверия влагалища, область клитора, задняя спайка)	застойная гиперемия + умеренная инфильтрация + трещины + «кремообразный» налет	18	18 ± 3,8	—	—	—	—
	единичные папулы	7	7 ± 2,6	—	—	—	—
	яркая отечная гиперемия + эскориации + «крошковатый» налет	43	43 ± 5,0	—	—	12	12 ± 3,2
	умеренная гиперемия + единичные эскориации	32	32 ± 4,7	—	—	—	—
	розового цвета, свободна от высыпаний	—	—	100	100*	88	88 ± 3,2*
Свободные выделения из влагалища	скудные	61	61 ± 5,1	—	—	—	—
	умеренные	30	30 ± 4,6	—	—	4	4 ± 2,0
	обильные	9	9 ± 2,9	—	—	8	8 ± 2,7
	отсутствуют	—	—	100	100*	88	88 ± 3,2*

Продолжение таблицы 30

Симптомы		До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
		n = 100	% ± D	n = 100	% ± D	n = 100	% ± D
Слизистая влагалища	умеренно гиперемирована	45	45 ± 5,0	—	—	—	—
	ярко гиперемирована	55	55 ± 5,0	—	—	12	12 ± 3,2
	розового цвета	—	—	100	100*	88	88 ± 3,2*
Отечность стенок влагалища	умеренная	43	43 ± 5,0	—	—	4	4 ± 2,0
	выраженная	50	50 ± 5,0	—	—	8	8 ± 2,7
	отсутствует	—	—	100	100*	88	88 ± 3,2*
Выделения в заднем своде влагалища	скудные	1	1 ± 1,0	2	2 ± 2,8	3	3 ± 1,7
	умеренные	30	30 ± 4,6	98	98 ± 1,4*	85	85 ± 3,0*
	обильные	69	69 ± 4,6	—	—	12	12 ± 3,2
Характер выделений в заднем своде влагалища	сметанообразные	36	36 ± 4,8	—	—	—	—
	творожистые	61	61 ± 4,9	—	—	12	12 ± 3,2
	слизистые, молочные	3	3 ± 1,7	100	100*	88	88 ± 3,2*
Состояние шейки матки	умеренно гиперемирована	41	41 ± 4,9	—	—	—	—
	ярко- гиперемирована	49	49 ± 5,0	—	—	12	12 ± 3,2
	эктоцервицит	10	10 ± 3,0	10	10 ± 3,0	10	10 ± 3,0
	розового цвета	—	—	90	90 ± 3,0*	78	78 ± 4,1*
Слизистая пробка		100	100	100	100	100	100

Примечание: * – значение для z-критерия (достоверность различий при сравнении групп между собой p < 0,05).

При осмотре пациенток 1-й группы после основного курса терапии обострения ХРВВК признаков воспаления со стороны НПО не было выявлено. Свободные выделения из влагалища отсутствовали. Слизистая влагалища розового цвета без признаков отека. У 98 (98 %) женщин наблюдалось умеренное количество выделений в заднем своде влагалища, у 2 (2 %) – скудное. У всех пациенток поменялся характер выделений в заднем своде с творожистых и сметанообразных на молочный.

Таблица 31 – Микроскопическое исследование отделяемого влагалища после основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин ХРВВК (2-я группа)

Количество лейкоцитов		До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
		n = 100	% ± D	n = 100	% ± D	n = 100	% ± D
Во влагалищном отделяемом	до 15	22	22 ± 4,1	100	100**	88	88 ± 3,2
	выше 15	78	78 ± 4,1	—	—	12	12 ± 3,2
Примечание: * – значение для критерия Манна-Уитни (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).							

По результатам микроскопического исследования после курса терапии обострения ХРВВК у пациенток 2-й группы лейкоцитоза в отделяемом влагалища не наблюдалось. По результатам поддерживающей терапии у 12 (12 %) женщин наблюдалось повышение лейкоцитов в отделяемом влагалища.

Таблица 32 – Сравнительная характеристика субъективных симптомов до и после основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин с ХРВВК (1-я группа)

Симптомы		До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
		n = 50	% ± D	n = 50	% ± D	n = 50	% ± D
Зуд	отсутствует	4	8 ± 3,8	50	100	49	98 ± 2,8
	умеренный	35	70 ± 6,8	—	—*	1	2 ± 2,8**
	интенсивный	11	22 ± 5,9	—	—*	—	—
Жжение	отсутствует	21	42 ± 7,0	—	—*	—	—
	умеренное	19	38 ± 6,9	2	4 ± 2,8*	—	—
	интенсивное	10	20 ± 5,9	—	—*	—	—
Болезненность при мочеиспускании НПО		17	34 ± 6,7	—	—*	—	—
Диспареуния		39	78 ± 5,9	—	—*	—	—
Болезненность области живота	область ОМТ	8	16 ± 5,2	1	2 ± 2,8*	—	—
	область кишечника	—	—	—	—	—	—
	область ОМТ + кишечника	37	74 ± 6,2	3	6 ± 3,4*	—	—
Количество выделений	скудные	—	—	42	84 ± 5,2*	—	—
	умеренные	28	56 ± 7,0	8	16 ± 5,2	1	2 ± 2,8**
	обильные	22	44 ± 7,0	—	—	—	—
Характер выделений	творожистые	16	32 ± 6,6	—	—	—	—
	сметанообразные	32	64 ± 6,8	—	—	1	2 ± 2,8
	слизистые, молочные	2	4 ± 2,8	50	100 ± 0*	—	—
Цвет выделений	желтые	36	72 ± 6,3	2	4 ± 2,8*	—	—
	белые	14	28 ± 6,3	48	96 ± 2,8	1	2 ± 2,8**

Примечание: * – значение для z-критерия (достоверность различий при сравнении групп между собой p < 0,05).

После основного курса терапии обострения ХРВБК натамицином пациентки жалоб не предъявляли, кроме двух пациенток, которые жаловались на периодическое умеренное жжение. Также достоверно уменьшилась болезненность области живота. После основного курса лечения 84 % женщин указали на скудное отделяемое из влагалища, существенно поменялся характер выделений – с творожистых и сметанообразных с желтоватым окрасом – на слизистые, молочные, белого цвета.

Таблица 33 – Объективные клинические проявления до и после лечения основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин с ХРВБК (1-я группа)

Симптомы		До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
		n = 50	% $\pm$ D	n = 50	% $\pm$ D	n = 50	% $\pm$ D
Изменение со стороны НПО	застойная гиперемия + умеренная инфильтрация + трещины + «кремообразный» налет	22	44 $\pm$ 7,0	—	—	—	—
	единичные папулы	3	6 $\pm$ 3,4	—	—	—	—
	яркая отечная гиперемия + эксфолиации + «крошковатый» налет	5	10 $\pm$ 4,2	—	—	1	2 $\pm$ 2,8
	умеренная гиперемия + единичные эксфолиации	20	40 $\pm$ 6,9	—	—	—	—
	розового цвета, свободна от высыпаний	—	—	50	100*	49	2 $\pm$ 2,8*

Продолжение таблицы 33

Симптомы		До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
		n = 50	% ± D	n = 50	% ± D	n = 50	% ± D
Свободные выделения из влагалища	скудные	11	22 ± 5,9	—	—	—	—
	умеренные	38	76 ± 6,0	—	—	1	2 ± 2,8
	обильные	1	2 ± 2,0	—	—	—	—
	отсутствуют	—	—	50	100*	49	2 ± 2,8*
Слизистая влагалища	умеренно гиперемирована	46	92 ± 3,8	—	—	1	2 ± 2,8
	значительно гиперемирована	4	8 ± 3,8	—	—	—	—
	розового цвета	—	—	50	100*	49	2 ± 2,8
Отечность стенок влагалища	умеренная	48	96 ± 2,8	—	—	1	2 ± 2,8
	выраженная	2	4 ± 2,8	—	—	—	—
	отсутствует	—	—	50	100*	49	2 ± 2,8*
Выделения в заднем своде влагалища	скудные	3	6 ± 3,4	1	2 ± 2,0	—	—
	умеренные	20	40 ± 6,9	49	98 ± 2,0 *	50	100*
	обильные	27	54 ± 7,0	—	—	—	—
Характер выделений в заднем своде влагалища	сметанообразные	25	50 ± 7,1	—	—	1	2 ± 2,8
	творожистые	15	30 ± 6,5	—	—	—	—
	слизистые, молочные	10	20 ± 5,7	50	100*	49	2 ± 2,8*
Состояние шейки матки	умеренно гиперемирована	36	72 ± 6,0	—	—	—	—
	ярко-розового цвета	3	6 ± 3,4	—	—	1	2 ± 2,8
	цервицит (эктопия, лейкоплакия)	11	22 ± 5,9	11	22 ± 5,9	9	18 ± 3,7
	розового цвета	—	—	39	78 ± 5,9*	40	80 ± 3,8

Окончание таблицы 33

Симптомы	До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
	n = 50	% ± D	n = 50	% ± D	n = 50	% ± D
Слизистая пробка	50	100	50	100	50	100
Изменение кожи пахово-бедренных складок и перианальной области	5	10 ± 4,2	—	—	—	—
Примечание: * – значение для z-критерия (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).						

Анализ таблицы 33 показал, что при объективном осмотре пациенток 1-й группы после основного курса терапии обострения ХРВБК со стороны НПО воспалительных явлений не наблюдалось, вульва была свободна от высыпаний. Свободных выделений из влагалища не было выявлено ни у одной из женщин. Слизистая влагалища у всех пациенток была розового цвета без явлений отека. Выделения в заднем своде у всех пациенток слизистого характера молочного цвета в умеренном количестве. Шейка матки розового цвета, за исключением женщин, у которых ранее были диагностированы лейкоплакия и эктопия шейки матки. При культуральном исследовании титр грибов рода *Candida*, выделенных из влагалища составил менее чем 10^3 КОЕ/мл.

После наружного использования натамицина в виде крема регрессировали признаки воспаления, которые наблюдались у 5 пациенток на коже пахово-бедренных складок и перианальной области.

Таблица 34 – Микроскопическое исследование отделяемого влагалища после основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин ХРВБК (1-ая группа)

Количество лейкоцитов		До лечения		После лечения обострения		После курса поддерживающей терапии	
		n = 50	% ± D	n = 50	% ± D	n = 50	% ± D
Во влагалищном отделяемом	до 15	17	34 ± 6,7	50	100**	49	98
	выше 15	33	66 ± 6,7	—	—	1	2
Примечание: * – значение для критерия Манна-Уитни (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).							

Данные, представленные в таблице 34, показывают, что количество лейкоцитов в отделяемом влагалища достигло нормы после лечения обострения ХРВБК.

По окончании курса поддерживающей терапии этиологическое выздоровление наступило у 49 (98 %) пациенток 1-й группы. Рецидив был отмечен у одной женщины и был связан с несоблюдением режима введения препарата. Лейкоплакия шейки матки имела у 2 женщин 1-й группы, 2 пациенткам участок лейкоплакии был обработан радиоволновым методом гинекологом в плановом порядке.

По результатам культурального исследования влагалищного отделяемого роста грибов не было у 80 % пациенток, у 20 % – рост грибов рода *Candida* составил менее 10^3 КОЕ/мл.

У женщин с сочетанием ХРВБК и КДК при контроле излеченности оценивали симптомы со стороны ЖКТ и результаты лабораторного исследования. По результатам культурального исследования кала после лечения КДК натамицином роста грибов не наблюдалось у 76 % пациенток, у 24 % – рост грибов рода *Candida* составил менее 10^2 КОЕ/мл. После окончания курса лечения Бионом 3 проводили анализ кала на дисбиоз. У всех 50 (100 %) женщин наблюдалось восстановление микробиоты кишечника.

Эффективность лечения натамицином КДК у пациенток 1-й группы представлена в таблице 35.

Таблица 35 – Клинические проявления КДК до и после лечения у пациенток с ХРВБК 1-й группы

Симптомы		До лечения		После лечения нат.		После лечения Бионом 3		Через 6 месяцев после лечения нат.	
		n = 50	% ± D	n = 50	% ± D	n = 50	% ± D	n = 50	% ± D
Аппетит	нормальный	34	68 ± 6,6	46	92 ± 3,8	50	100*	50	100*
	сниженный	16	32 ± 6,6	4	8 ± 3,8	—	—	—	—
Предпочитаемое питание	сбалансированное	4	8 ± 3,8	40	80 ± 5,9	44	88 ± 4,6	45	90 ± 4,2**
	с избыточным содержанием углеводов	34	68 ± 6,6	2	4 ± 2,8	—	—	—	—*
	с избыточным содержанием белков	12	24 ± 6,0	8	16 ± 5,2	6	12 ± 4,6	5	10 ± 4,2
Флатуленция		37	74 ± 6,2	2	4 ± 2,8	—	—	—	—*
Метеоризм, абдоминальный дискомфорт		34	68 ± 6,6	3	6 ± 3,4	—	—	—	—*
Характер и частота стула	оформленный 1 раз в сутки	—	—	44	88 ± 4,6	50	100*	50	100*
	запоры от 2 до 5 дней	24	48 ± 7,1	1	2 ± 2,0	—	—	—	—*
	кашицеобразный 1–3 раза в сутки	26	52 ± 7,1	5	10 ± 4,2	—	—	—	—*

Продолжение таблицы 35

Симптомы		До лечения		После лечения нат.		После лечения Бионом 3		Через 6 месяцев после лечения нат.	
		n = 50	% ± D	n = 50	% ± D	n = 50	% ± D	n = 50	% ± D
Примеси в стуле	слизь	12	24 ± 6,0	—	—	—	—	—	—
	редко кровь	2	4 ± 2,8	—	—	—	—	—	—
Примечание: ** – значение для z-критерия (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).									

Как следует из таблицы 35, после лечения натамицином и Бионом 3 аппетит восстановился у всех женщин, практически все пациентки (90 %) изменили режим приема пищи, придерживаясь сбалансированного питания. Достоверно точно у пациенток прекратилась флатуленция, метеоризм и абдоминальный дискомфорт. Достоверно изменились частота и характер стула. Стул нормализовался и стал регулярным.

При культуральном исследовании кала через 6 месяцев поддерживающей терапии ХРВБК рост грибов *Candida spp.* отсутствовал, дефицита нормобиоты не было.

Для определения достоверного показателя эффективности проведенной терапии использовали пошаговый дискриминантный анализ.

Для выявления более значимых показателей, отражающих различие состояния у женщин с ХРВБК до и после лечения (основного и поддерживающего курса терапии), был проведен многофакторный дискриминантный анализ. С помощью анализа был выявлен набор наиболее информативных показателей, согласно которому состояние пациенток с ХРВБК отличается до и после курса лечения антимикотиками.

Совокупность наиболее значимых показателей для дискриминации пациенток с ХРВБК до и после курса основной и поддерживающей терапии

приведена в таблице 36.

Таблица 36 – Совокупность наиболее информативных составляющих для дискриминации женщин с ХРВБК до и после лечения (основного и поддерживающего курса) натамицином

n = 50	F-критерий Фишера (1,50)	p-уровень
Зуд НПО – X1	16,65085	0,000001
Диспареуния – X2	—	0,010278
Боли в области живота – X3	3,56834	0,030934
Изменение со стороны НПО – X4	20,72010	0,000001
Свободные выделения из влагалища – X5	13,77640	0,000004
Состояние слизистой влагалища – X6	19,18954	0,000001
Отек стенок влагалища – X7	21,07608	0,000001
Характер выделений в заднем своде влагалища – X8	3,83310	0,024072
Состояние шейки матки – X9	5,11346	0,007253
Количество лейкоцитов в задне-боковом своде влагалища – X10	5,08491	0,007447

По каноническим уравнениям (в тексте их приводить не будем) были рассчитаны две канонические переменные (корень 1 и корень 2) для трех групп (n = 150), по которым построен поточечный график (рисунок 7)

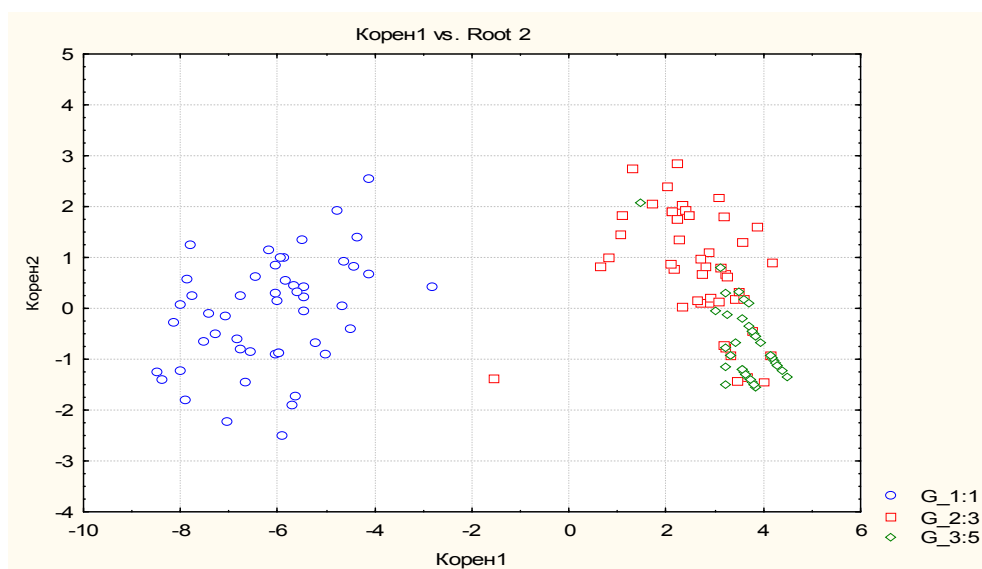


Рисунок 7 – Поточечный график распределения пациентов трех групп в системе координат двух первых канонических переменных. Условные обозначения: $\square$ – пациентки 1-й группы до лечения, $\circ$ – пациентки 1-й группы после основного курса лечения натамицином, $\diamond$ – пациентки 1-й группы после курса поддерживающей терапии натамицином

Каноническая переменная 1 на 97,9 % несет информацию обо всех исходных данных, используемых в решении, каноническая переменная 2 – 2,1 %. Визуально график (см. рисунок 7) подтверждает преобладающую информативность канонической переменной 1 (корен 1) – проекция точек на нее показывает различие групп.

На рисунке 8 показано сопоставление результатов классификации по линейным классификационным функциям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборке.

$$F_1 = -21,87 - 5,66 \times X_1 + 6,2 \times X_2 + 3,59 \times X_3 + 2,46 \times X_4 - 1,59 \times X_5 + 10,09 \times X_6 - 10,98 \times X_7 + 2,26 \times X_8 - 1,41 \times X_9 + 2,84 \times X_{10}$$

$$F_2 = -5,38 + 0,10 \times X_1 - 4,82 \times X_2 - 0,03 \times X_3 - 0,77 \times X_4 + 0,73 \times X_5 - 5,51 \times X_6 + 3,37 \times X_7 - 1,43 \times X_8 + 1,63 \times X_9 - 2,04 \times X_{10}$$

$$F_3 = -7,72 + 2,64 \times X_1 - 4,82 \times X_2 - 2,12 \times X_3 - 1,19 \times X_4 + 0,81 \times X_5 - 5,21 \times X_6 - 3,46 \times X_7 - 1,30 \times X_8 + 1,35 \times X_9 - 1,92 \times X_{10}$$

где X_1 – изменение со стороны НПО;

X_2 – зуд НПО;

X_3 – свободные выделения из влагалища;

X_4 – боли в области живота;

X_5 – характер выделений в заднем своде влагалища;

X_6 – отек стенок влагалища;

X_7 – состояние слизистой влагалища;

X_8 – количество лейкоцитов в задне-боковом своде влагалища;

X_9 – состояние шейки матки;

X_{10} – диспареуния.

Classification Matrix (для многомерн сокращ НОРМИР)					
Rows: Observed classifications					
Columns: Predicted classifications					
Группа	Процент Исправле	G_1:1 p=,33784	G_2:3 p=,34459	G_3:5 p=,31757	
G_1:1	100,0000	50	0	0	
G_2:3	82,3529	0	42	9	
G_3:5	89,3617	0	5	42	
Итого	90,5405	50	47	51	

Рисунок 8 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборке

Для более наглядного видения результатов лечения у пациенток с ХРВВК натамицином на рисунке 9 представлен график взаимной близости (удаленности) исследуемых групп, составленный на основе вычислений в дискриминантном анализе с использованием расстояния Махаланобиса.

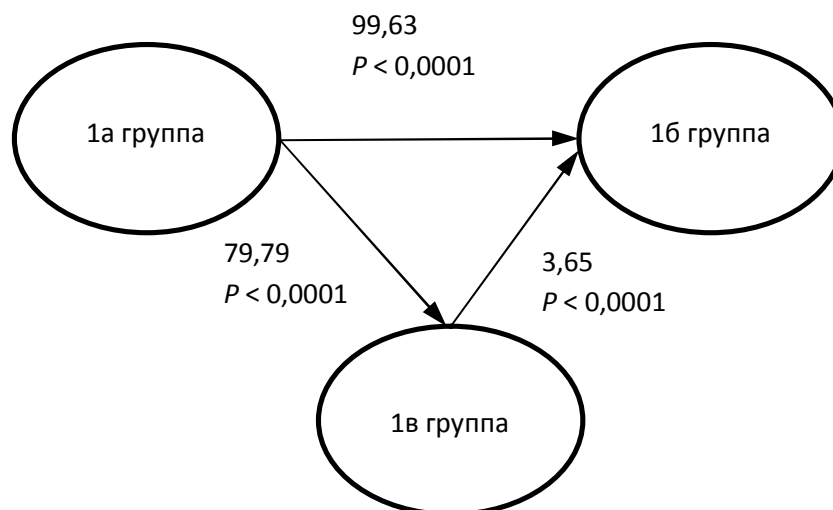


Рисунок 9 – Схема взаимной близости (удаленности) групп по квадрату расстояния Махаланобиса для пациенток 1-й группы. Условные обозначения:

1а – пациентки 1-й группы до лечения, 1б – пациентки 1-й группы после основного курса лечения натамицином, 1в – пациентки 1-й группы после курса поддерживающей терапии натамицином

Таким образом, по результатам дискриминантного анализа установили достоверную эффективную значимость натамицина ($p < 0,0001$) для лечения ХРВБК у женщин.

Также рассчитали квадрат расстояния Махаланобиса (рисунок 10).

группа	Квадраты расст. Махаланобиса (для многомерн сокращ НОРМИР)					
	G_1:1	G_2:2	G_3:3	G_4:4	G_5:5	G_6:6
G_1:1	0,00000	12,57919	48,80864	53,19295	61,51965	62,53239
G_2:2	12,57919	0,00000	37,32296	35,82152	43,60704	43,88798
G_3:3	48,80864	37,32296	0,00000	1,66941	3,44493	3,87002
G_4:4	53,19295	35,82152	1,66941	0,00000	2,60222	1,39171
G_5:5	61,51965	43,60704	3,44493	2,60222	0,00000	1,60539
G_6:6	62,53239	43,88798	3,87002	1,39171	1,60539	0,00000

Рисунок 10 – Квадраты расстояния Махаланобиса для 1-й и 2-й групп

Для более наглядного видения результатов лечения обострения и поддерживающей терапии у пациенток с ХРВБК обеих групп на рисунке 11

представлен график взаимной близости (удаленности) исследуемых групп, составленный на основе вычислений в дискриминантном анализе с использованием расстояния Махалобиса.

График 1

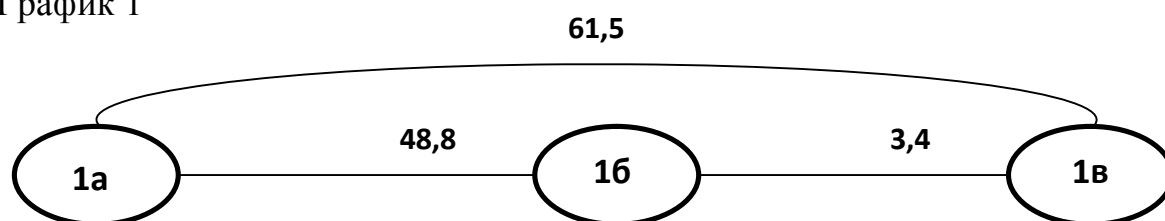


График 2

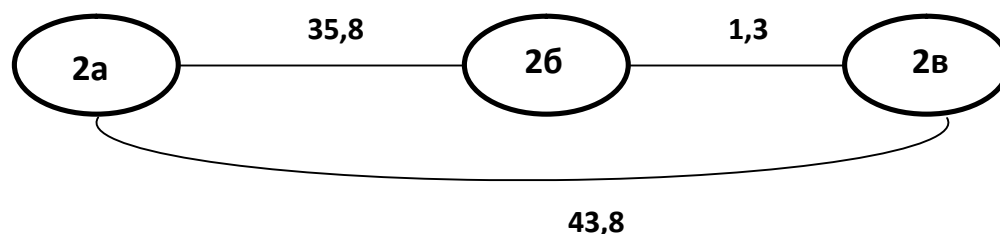


Рисунок 11 – Схема взаимной близости (удаленности) групп 1 и 2 по квадрату расстояния Махалобиса. Условные обозначения: 1а – пациентки 1-й группы до лечения, 1б – пациентки 1-й группы после основного курса лечения натамицином, 1в – пациентки 1-й группы после курса поддерживающей терапии натамицином, 2а – пациентки 2-й группы до лечения, 2б – пациентки 2-й группы после основного курса лечения натамицином, 2в – пациентки 2-й группы после курса поддерживающей терапии натамицином, флуконазолом, клотримазолом

Согласно графику 1, расстояние Махалобиса между 1а и 1б группами составляет 48,8, что указывает на существенные различия в состоянии пациенток 1-й группы до лечения и после основного курса лечения натамицином, иными словами, у всех женщин после основного курса лечения натамицином наблюдалось клиническое и лабораторное выздоровление. Расстояние Махалобиса между 1б и 1в группами указывает на различие в состоянии пациенток 1-й группы после основного курса лечения натамицином и после

поддерживающего курса лечения натамицином и составляет 3,4. По значению расстояния между 1б и 1в группой – 3,4, группы очень близки друг к другу, что соответствует только одному рецидиву ХРВБК поддерживающей терапии натамицином.

Второй график отображает результаты лечения ХРВБК с использованием в поддерживающей терапии флуконазола перорально, клотримазола и натамицина вагинально. Показатель расстояния Махаланобиса 35,8 показывает различие (удаленность) в состоянии пациенток 2-й группы до лечения и после основного курса терапии натамицином, что соответствует полному лабораторному выздоровлению, хотя и с сохранением у некоторых пациенток субъективных симптомов (незначительный зуд, жжение).

Расстояние Махаланобиса между группами 2б и 2в, показывающее разницу между состоянием пациенток 2-й группы после основного курса лечения натамицином и поддерживающего лечения флуконазолом перорально, клотримазолом и натамицином вагинально, составляет 1,3, что в 2,6 раза ниже, чем тот же показатель в 1-й группе. Наименьшее расстояние соответствует рецидивам основного заболевания при лечении с использованием флуконазола и клотримазола (6 и 5 рецидивов соответственно).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что эффективность натамицина в поддерживающей терапии ХРВБК выше, чем эффективность флуконазола и клотримазола.

Также оценили эффективность поддерживающей терапии натамицином, флуконазолом и клотримазолом с использованием z-критерия (таблица 37).

Таблица 37 – Эффективность поддерживающей терапии при ХРВБК у женщин

	Группа 1 (n = 50) получавшая натамицин	Группа 2а (n = 50), получавшая натамицин	Группа 2б (n = 25), получавшая флуконазол	Группа 2в (n = 25), получавшая клотримазол	Критерий Р1 – 2б	Критерий Р1 – 2в
Доля излеченности	0,98	0,98	0,76	0,8	0,008	0,024
Примечание: z-критерий (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).						

Результаты, приведенные в таблице 37, еще раз свидетельствуют о более высокой активности натамицина в поддерживающей терапии ХРВБК.

Эффективность лечения женщин с ХРВБК в сочетании с КДК составила: после основного курса терапии 100 %, после поддерживающего курса терапии – 98 %. Натамицин является активным в отношении как *C. albicans*, так и *non-albicans* видов. При этом продолжительность основного курса лечения ХРВБК составила 6 дней, продолжительность лечения очага кандидозной инфекции в кишечнике – 10 дней, после чего наступало клиническое и этиологическое выздоровление. Результаты проведенного исследования показали, что для профилактики развития рецидива ХРВБК достаточно поддерживающей терапии 3-х дневным циклом (по 1 свече на ночь 1 раз в месяц).

Зная клинические проявления сочетанного кандидозного поражения УГТ и кишечника, врач практического здравоохранения может, не дожидаясь культурального исследования микробиоты влагалища и кишечника, назначать натамицин по изученной в данном исследовании схеме.

Переносимость лечения натамицином была хорошей, побочные явления и осложнения не развивались ни у одной пациентки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время чаще стали регистрироваться заболевания влагалища, обусловленные представителями УПМ, в этой структуре УГК занимает одно из первых мест. Несмотря на то, что за последние годы в практическом здравоохранении достигнуты высокие результаты в лечении УГК, интерес специалистов к данной инфекционной патологии не ослабевает.

Всё чаще стали регистрироваться хронические формы течения кандидозной инфекции УГТ, что ведет к развитию серьезных многочисленных осложнений в виде восходящей инфекции, невынашивания беременности, развития кандидозной инфекции у плода и новорожденного [78].

Развитие воспаления во влагалище, вызванного представителем УПМ, зачастую происходит на фоне изменений, происходящих в организме. При этом аналогичные воспалительные изменения могут развиваться в других органах и системах, тем самым поддерживая стойкие изменения в микробиоте влагалища, все более усугубляя хроническое рецидивирующее течение. Факторов, ведущих к изменению в составе микробиоты слизистой влагалища, достаточно большое количество, и у одной пациентки, как правило, выявляются несколько факторов [48; 55; 56; 67; 72; 95; 96; 149; 168; 171; 178; 182; 186].

Развитию хронических форм вульвовагинального кандидоза и рецидивирующему течению воспалительного процесса могут способствовать большое количество факторов: механические, эндокринные, ятрогенные, профессиональные, иммунодефицитные состояния. Поэтому при назначении терапии пациенткам с ХРВБК необходимо сочетать прием антимикотиков с устранением или коррекцией возможной фоновой патологии (устранение гиперэстрогемии, компенсация СД, коррекция патологии щитовидной железы и т. д.). Однако, не всегда удастся выявить предрасполагающие факторы или изменения в состоянии женщины, ведущие к стойкому рецидивированию заболевания, поэтому антимикотическая (этиотропная) терапия, подобранная индивидуально по данным лабораторных исследований, зачастую является

единственной возможностью достичь продолжительной ремиссии.

Исследований, посвященных изучению видового состава грибов рода *Candida* у пациенток с ХРВБК, проживающих в различных регионах России, достаточное количество. Аналогичных исследований на территории Восточной Сибири ранее не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение видового состава *Candida spp.*, выделенных из влагалища и кишечника у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, проживающих на территории Иркутской области, установление чувствительности грибов рода *Candida* к антимикотикам и на основании результатов исследований обоснование рациональной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

Для достижения поставленной цели было обследовано 150 женщин репродуктивного возраста с установленным и лабораторно подтвержденным диагнозом ХРВБК.

У всех пациенток титр грибов рода *Candida spp.*, выделенных из влагалища, составил более 10^4 КОЕ/мл.

Видовой состав культур, выделенных из влагалища, у пациенток с ХРВБК, проживающих на территории Иркутской области, был представлен следующим образом: *C. albicans* – 80 %, *C. non-albicans* – 20 % (*C. krusei* – 11,3 %, *C. glabrata* – 8,7 %), что соответствует видовому составу культур грибов рода *Candida* у женщин с ХРВБК в ранее проводимых исследованиях в других регионах России. Так, по данным результатов исследований Г. Р. Байрамовой (2013), проведенных на территории Москвы и Московской области, видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных от женщин с ХРВБК, был представлен у 88,23 % пациенток культурами *C. albicans*, на долю культур *C. non-albicans* пришлось 11,47 % (*C. glabrata* – 5,19 %, *C. krusei* – 1,04 %, *C. kefyr* – 0,35 %, *C. tropicalis* – 0,35 %, *C. parapsilosis* – 0,35 %). Видовой состав грибов *Candida spp.* у женщин с ХРВБК, проживающих в Ленинградской области, по данным Ю. В. Долго-Сабуровой (2006), был представлен 11 видами грибов: у 83,2 % пациенток – *C. albicans*, у

17,8 % – культурами *C. non-albicans* (*C. glabrata* – 5,2 %, *C. krusei* – 4,8 %, на долю остальных видов *C. kefyri*, *C. guillirmondi*, *C. zeylanoides*, *C. tropicalis*, *C. famata*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa* пришлось 7,8 %). По данным М. Л. Симбарской (2015), полученным через 10 лет при обследовании пациенток, проживающих на территории Ленинградской области, на долю *C. Albicans* пришлось 93 %, надолу *C. non-albicans* – 7 % (*C. glabrata* – 3 %, *C. tropicalis* – 2 %, *C. krusei* – 1 %, *C. kefyri* – 1 %). По результатам исследований И. В. Семеновой (2013), полученным в ходе обследования женщин с ХРВБК, проживающих на территории Челябинской области, на долю *C. Albicans* пришлось 85 %, надолу *C. non-albicans* – 15 % (*C. glabrata* – 7,0 %, *C. krusei* – 3,7 %, *C. tropicalis* – 2,1 %, *C. pseudotropicalis* – 2,1 %). По данным исследования Л. В. Дятловой (2002), проведенного на территории Саратовской области, в этиологической структуре ХРВБК преобладали *C. krusei* и составили 37,5 %, на долю *C. pseudotropicalis* пришлось 32,5 %, на долю *C. albicans* – 17,5 %, на долю *C. parapsilosis* – 6,5 %, на долю *C. tropicalis* – 6,0 %.

Анализ российской и зарубежной печати показал, что, возможно, одним из очагов, поддерживающим хроническое течение УГК, является кишечник, однако, мнения авторов по этому вопросу остаются различными.

По мнению Т. Н. Лебедевой (2004), В. Л. Тютюнника и соавт. (2010), у женщин с ХРВБК отмечается высокий рост *Candida spp.* в кишечнике, и при лечении ХРВБК обязательным является санация кишечника. Напротив, по данным, полученным в результате исследований J. D. Sobel и соавт. (1998), грибы, которые имеются в кишечнике у женщин с ХРВБК, зачастую не идентичны таковым из влагалища.

В доступной литературе не удалось найти данных о характере и закономерностях течения, особенностях клинической картины ХРВБК, протекающего на фоне КДК. Поэтому назрела необходимость в изучении вопросов, касающихся сочетанной патологии, адекватной диагностики и рационального этиотропного лечения такого сочетанного процесса.

Для этого всем пациенткам проводилось культуральное исследование кала с

определением количества грибов рода *Candida* в кишечнике.

Культуры, выделенные из кишечника, у женщин с ХРВБК, были представлены: *C. albicans* – 77,9 %, *C. krusei* – 16,2 %, *C. glabrata* – 4,4 %, *C. tropicalis* – 1,5 %. У 61 (89,7 %) женщины культуры, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны: у 51 (75,0 %) – *C. albicans*, у 8 (11,8 %) – *C. crusei*, у 2 (2,9 %) – *C. glabrata*. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного в 1994 г. I. W. Fong, где было установлено, что у 48 % пациенток с ХРВБК культуры грибов *Candida spp.*, выделенные из влагалища и кишечника, являются идентичными. Изучение микробиоты влагалища и прямой кишки А. Ф. Купертом (2008) у беременных, страдающих ХРВБК, показало идентичность выделенных грибов рода *Candida* у 73 % обследованных пациенток.

Надо отметить, что в настоящем исследовании у 92 % культур грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, и 96 % культур, выделенных из кишечника, был выявлен фермент лецитиназа, который усиливает «агрессивные» свойства гриба, обеспечивая более глубокое проникновение в ткани, способствуя длительно текущему течению воспалительного процесса. Таким образом, выделенные у пациенток с ХРВБК грибы рода *Candida* имели высокую степень патогенности.

Учитывая результаты культурального исследования влагалища и кишечника, можно предположить, что выделенные идентичные штаммы могут быть причиной патологии в двух локусах, а механизм развития кандидозного поражения – единым.

Диагноз кандидозного дисбиоза кишечника (КДК) устанавливается на основании трех критериев, одним из которых является дисбиоз кишечника, поэтому всем 68 пациенткам, у которых были выделены грибы рода *Candida* из кишечника, проводился анализ кала на дисбиоз. У 18 из них дисбиоза выявлено не было. У 50 из 68 пациенток были выявлены нарушения микробиоты кишечника: у 36 (72 %) женщин было выявлено повышение титра грибов рода *Candida*, снижение титра бифидобактерий, снижение титра лактобактерий; у 14 (28 %) женщин, наряду с повышением титра грибов рода *Candida*, снижением

титра бифидобактерий, снижением титра лактобактерий, наблюдалось снижение титра кишечной палочки.

Всех пациенток по результатам культурального исследования отделяемого влагалища и кишечника разделили на 2 группы:

- первая группа (ХРВВК + КДК) – 50 женщин, у которых грибы рода *Candida* были выявлены в высоких титрах ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) из УГТ и кишечника. При исследовании микробиоты кишечника диагностирован КДК;

- вторая группа (ХРВВК) – 100 женщин, у которых грибы рода *Candida* были выявлены в высоких титрах ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) из УГТ. У 18 из этих пациенток в кишечнике были выявлены грибы *Candida spp.*, но титр грибов соответствовал нормальным значениям – 10^4 КОЕ/мл и ниже.

Все культуры грибов рода *Candida* были изучены на предмет их чувствительности к шести антимикотикам: флуконазолу, итраконазолу, нистатину, клотримазолу, кетоконазолу, амфотерицину В.

Все культуры, выделенные из влагалища и кишечника у пациенток с ХРВВК, имели наибольшую чувствительность к нистатину (100 %). Результаты изучения чувствительности нашли подтверждение в отечественных и зарубежных научных работах. Так, по данным исследований, проведенных S. K. Fan, X. P. Liu (2011), G. Pressen et al. (2012), до 90 % культур *Candida spp.* обладают высокой чувствительностью к нистатину.

Напротив, чувствительность грибов рода *Candida spp.*, выделенных как из влагалища, так и из кишечника к системным антимикотикам азолового ряда – флуконазолу и итраконазолу, по результатам настоящего исследования, не была высока. Так, всего 66,7 и 60,4 % культур *C. albicans*, выделенных из влагалища и кишечника соответственно, были чувствительны к флуконазолу, 63,3 и 69,8 % – к итраконазолу. Для культур *C. krusei* и *C. glabrata*, выделенных из влагалища, установлена 100 % резистентность к флуконазолу, 35,5 % культур *C. krusei*, выделенных из влагалища, были чувствительны к итраконазолу. Однако, по итогам глобального международного многоцентрового проспективного исследования ARTEMISDisk (2003–2008 гг.), чувствительность грибов

Candida spp., выделенных у женщин с острым УГК и ХРВБК, проживающих в разных регионах России, к флуконазолу *in vitro* составила 97 %. В исследованиях Ю. В. Долго-Сабуровой и соавт. (2014) *in vitro* установлена наибольшая чувствительность грибов *Candida spp.* к флуконазолу (как для культур *C. albicans*, так и *C. non-albicans*) у женщин с ХРВБК. Таким образом, в настоящем исследовании был выявлен отличительный признак ХРВБК у пациенток Иркутской области: снижение чувствительности грибов *Candida spp.* к флуконазолу.

Чувствительность грибов *C. albicans*, выделенных из влагалища к кетоконазолу, составила 60,0 %, к амфотерицину В – 54,2 %. Сорок одна целая две десятых процента культур *C. krusei*, выделенных из влагалища, были чувствительны к кетоконазолу, 47,1 % – к амфотерицину В. Сорок шесть целых две десятых процента культур *C. glabrata*, выделенных из влагалища, чувствительны к итраконазолу, 46,2 % – к кетоконазолу, 38,5 % – к амфотерицину В.

По данным проведенного исследования, чувствительность грибов *C. albicans*, выделенных из влагалища у женщин с ХРВБК, к клотримазолу составила 70,8 %, для культур *C. krusei* и *C. glabrata*, выделенных из влагалища, чувствительность к клотримазолу составила 76,5 и 76,9 % соответственно. По данным Н. Micado и соавт. (1998), 73 % культур грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища у пациенток с ХРВБК, и по данным Ю. В. Ширевой (2011), 91,7 % культур *Candida spp.* были чувствительны к клотримазолу.

Таким образом, наиболее высокая чувствительность грибов *Candida spp.* к антимикотикам в проведенном исследовании установлена к нистатину.

В настоящее время в группе полиеновых антибиотиков-антимикотиков имеется еще один препарат – натамицин, который рекомендован РОДВК для лечения ХРВБК. По данным Л. Р. Габдуллиной и соавт. (2012), у 88,3 % пациенток с ХРВБК после лечения натамицином констатировано клинико-лабораторное выздоровление. По данным В. Н. Прилепской и В. В. Пикуза (1994), эффективность лечения ВБК натамицином у небеременных

женщин составляет 89,2 %. Высокая (100 %) этиологическая эффективность применения натамицина для лечения кандидоза кишечника продемонстрирована в работах М. А. Шевякова и соавт. (2003), А. Р. Златкиной и соавт. (2001).

Натамицин не входит ни в одну тест-систему определения антимикотической чувствительности, поэтому был проведен лабораторный анализ и сравнение активности нистатина и натамицина между собой с определением минимальной концентрации препарата, ингибирующей рост (МКПИР) грибов. Сравнительный анализ показал, что для лечения воспалительного процесса, вызванного грибами рода *Candida spp.*, требуются более низкие концентрации натамицина, чем нистатина, что дает возможность предполагать более высокую активность этого препарата по сравнению с нистатином. О потенциально высокой эффективности натамицина говорит исследование Е. Т. Мальбаховой и соавт. (2009): чувствительность изолятов грибов *Candida spp.*, выделенных от пациенток с ВВК, за 10 лет к натамицину возросла в 3,4 раза.

По результатам выполненного исследования чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из кишечника у женщин с ХРВВК, к нистатину составила 100 %. Чувствительность грибов *C. albicans*, выделенных из кишечника, к итраконазолу составила – 69,8 %, к флуконазолу – 60,4 %, к кетоконазолу – 54,7 %, к клотримазолу – 47,2 %, к амфотерицину В – 39,6 %. Все культуры *C. non-albicans* были резистентны к флуконазолу, культуры *C. glabrata* имели 100 % чувствительность к итраконазолу, *C. krusei* – 27,3 %. Чувствительность культур *C. krusei* к клотримазолу составила 54,5 %, к кетоконазолу – 45,6 %, к амфотерицину В – 39,6 %. Культуры *C. glabrata* были резистентны к кетоконазолу, 66,7 % чувствительны к клотримазолу и к амфотерицину В. Культура *C. tropicalis* была чувствительна только к нистатину и клотримазолу.

Анализ чувствительности культур к антимикотикам, выделенных от женщин с ХРВВК из двух локусов, показал практически идентичные результаты. Это дает основание предположить, что возбудитель воспаления во влагалище и

кишечнике единый, а следовательно, дает возможность выбора единого препарата для санации обоих локусов.

Пациентки с ХРВБК, протекающим без КДК, на момент обращения предъявляли жалобы на влагалищные выделения, более половины (59 %) – на умеренные, 33 % – на обильные, 8 % – на скудные. При этом у 61 % женщин выделения носили творожистый характер, у 35 % – сметанообразный. У 57 % пациенток выделения сопровождались интенсивным зудом и у 38 % интенсивным жжением, у 41 % – умеренным зудом и у 57 % умеренным жжением, лишь у 2 % пациенток отсутствовал зуд и у 5 % – жжение. Практически половина женщин (47 %) испытывали диспареунию. По данным Г. Б. Байрамовой (2013), всех женщин (100 %), страдающих ХРВБК, беспокоят умеренные и скудные выделения из половых путей. По данным Л. И. Дятловой (2002), в период обострения ХРВБК 85,5 % женщин испытывают зуд НПО разной интенсивности с преобладанием скудных или умеренных выделений. По результатам исследований И. В. Семеновой (2013), все пациентки (100 %) в период обострения ХРВБК испытывают зуд и 88,8 % – жжение. При этом в настоящем исследовании было установлено, что практически половина женщин (58 %) отмечали начало обострения перед очередной менструацией и 42 % – сразу после менструального кровотечения.

При осмотре у 43 % пациенток с ХРВБК, протекающего без КДК, отмечалась яркая отечная гиперемия больших и малых половых губ, преддверия влагалища, области клитора и задней спайки, эксфолиации и крошковатый налет. Свободные выделения из влагалища носили творожистый характер у 57 % осмотренных пациенток. У 55 % пациенток отмечалась яркая гиперемия влагалища с выраженной отечностью (50 %), умеренная гиперемия и отечность стенок влагалища наблюдалась у 45 и 43 % женщин соответственно, у 49 % пациенток влагалищная часть шейки матки была ярко гиперемирована. У 69 % пациенток отмечалось обильное количество выделений в заднем своде влагалища, при этом у 61 % пациенток выделения носили творожистый характер. По наблюдениям И. В. Семеновой (2013), отек и гиперемия вульвы при обострении

ХРВБК отмечается 83,8 % и 67,5 % пациенток соответственно. По результатам исследований М. Л. Симбарской (2015), при обострении ХРВБК у 92 % пациенток превалируют признаки острого ВБК. При проведении микроскопического исследования нативных препаратов в настоящем исследовании лейкоцитоз в отделяемом влагалища зарегистрирован у 78 % пациенток. Однако, по данным Ю. В. Долго-Сабуровой (2006), у 67 % пациенток при обострении ХРВБК, обусловленного грибами *C. albicans*, лейкоцитарная реакция отсутствует.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что течение ХРВБК, сочетанного с КДК, имеет свои клинические особенности.

При анализе анамнестических данных установлено, что ХРВБК в сочетании с КДК чаще регистрируется в возрасте от 31 до 40 лет (у 66 % пациенток), давность заболевания составляет более 5 лет (у 62 % пациенток), при этом достоверно большая часть пациенток ($p < 0,05$) отмечает обострение заболевания 5–6 раз в год (у 62 % пациенток). Тогда как у пациенток с ХРВБК, протекающего без КДК, воспалительный процесс чаще развивается в возрасте от 21 до 30 лет (76 %), с давностью от 1 до 5 лет (65 %), с частотой обострений 4 раза в год (52 %). При этом анамнестически важными признаками являются изменения со стороны кишечника у пациенток 1-ой группы, которые наблюдаются более 5 лет. Изменения со стороны кишечника были выявлены у всех (100 %) пациенток 1-ой группы и лишь у единичных женщин 2-ой группы, у которых подобные жалобы носили эпизодический характер и не были систематическими.

По результатам настоящего исследования одной из причин, способствующей началу и поддержанию воспаления у пациенток обеих групп (27 и 23 % соответственно), явился прием антибактериальных препаратов. По результатам анализа анамнестических данных пациенток, страдающих ХРВБК без КДК, полученных в исследованиях Ю. В. Долго-Сабуровой и соавт. (2014), антибактериальная терапия является самой частой причиной рецидивов ВБК.

Надо отметить, что у пациенток с ХРВБК в сочетании с КДК достоверно чаще (52 %), чем в группе пациенток с ХРВБК без КДК встречались заболевания

ЖКТ (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь, колит, геморрой). Известно, что эти заболевания являются фоновым состоянием для развития дисбиоза в кишечнике, что может привести к избыточному росту грибов рода *Candida spp.* в просвете кишки. При оценке экстрагенитальной патологии М. Л. Симбарской (2015), у 47 % пациенток с ХРВБК был диагностирован дисбиоз кишечника.

В настоящем исследовании 6 (12 %) пациенток 1-ой группы страдали СД и имели нарушение толерантности к углеводам. Известно, что сахарный диабет является одной из частых причин, способствующих формированию ХРВБК. Это нашло подтверждение в литературе. Так, по результатам исследований С. А. Буровой (2003), у 25 % пациенток, страдающих сахарным диабетом, развивается ХРВБК.

В ходе настоящего исследования установлено, что пациентки с ХРВБК, сочетанным с КДК, достоверно чаще отдают предпочтение нетрадиционным половым контактам (оро-генитальные, ано-генитальные). По данным зарубежных авторов – В. D. Reed (2000), G. G. Donders (2011), от 65 до 70 % пациенток с ХРВБК практикуют нетрадиционные половые контакты.

Достоверно чаще ($p < 0,05$) в проведенном исследовании женщины 1-ой группы постоянно использовали прокладки на каждый день и практиковали ношение тесного синтетического белья.

Отличием анамнеза женщин с сочетанием ХРВБК и КДК явились жалобы, предъявляемые как со стороны УГТ, так и ЖКТ.

При детализации жалоб, предъявляемых со стороны кишечника, выявили, что у женщин, страдающих ХРВБК в сочетании с КДК, достоверно чаще наблюдалось снижение аппетита, в рационе преобладал прием пищи с избыточным содержанием углеводов. Достоверно чаще пациентки 1-ой группы испытывали флатуленцию, абдоминальный дискомфорт (у 68 % пациенток), чем женщины с ХРВБК без КДК. У всех (100 %) пациенток с ХРВБК, протекающем на фоне КДК, отмечалось нарушение стула (запоры до 5 дней – у 48 % или кашицеобразный 1–3 раза в сутки – у 52 %) с примесями слизи.

Аллергические реакции с проявлениями на коже на продукты питания достоверно чаще регистрировались у женщин с ХРВБК в сочетании с КДК, чем у женщин с ХРВБК без КДК. По данным Т. Н. Лебедевой (2004), развитие кожных аллергических реакций связано с развитием микогенной сенсibilизации к грибам рода *Candida*.

В настоящем исследовании признаки синдрома хронической усталости достоверно чаще ($P = 0,006$) наблюдались у пациенток с ХРВБК в сочетании с КДК, чем у пациенток 2-ой группы.

Аналогичные жалобы и симптомы со стороны ЖКТ отмечались у единичных пациенток 2-ой группы, однако, эти изменения не были постоянными и встречались эпизодически, вероятнее всего, были обусловлены другими факторами.

Характерным для пациенток с ХРВБК, протекающим на фоне КДК, явились жалобы со стороны УГТ, которые в момент обострения носили слабовыраженный характер. Более половины женщин (56 %) беспокоили умеренные выделения, чаще всего сопровождавшиеся умеренным зудом и жжением (70 и 38 % соответственно). Достоверно чаще пациентки с сочетанной патологией отмечали сметанообразный характер выделений (64 %) желтоватого цвета (72 %), в то время как пациенток с ХРВБК без КДК в 1,9 раза чаще беспокоили выделения творожистого характера белого цвета (77 %).

В 1,4 раза чаще женщины с ХРВБК, протекающим на фоне КДК, испытывали болезненность при мочеиспускании НПО по сравнению с пациентками с ХРВБК без КДК, а также практически 3/4 пациенток 1-ой группы отмечали болезненность области ОМТ. Пациентки 1-ой группы достоверно чаще ($P < 0,05$) испытывали диспареунию, чем пациентки 2-ой группы.

Отличительной особенностью при сборе анамнеза оказалось, что практически все женщины (96 %) с сочетанной патологией связывали обострение ХРВБК с началом очередной менструации, тогда как всего лишь 42 % пациенток 2-ой группы указали на возникновение очередного обострения ХРВБК перед очередным менструальным кровотечением и 58 % пациенток отмечали

обострение сразу после менструации.

По данным Ю. О. Шульпековой (2002), М. А. Шевякова (2004), КДК не имеет специфических клинических симптомов, и аналогичные изменения со стороны кишечника могут быть проявлением многих других заболеваний ЖКТ. Однако хроническое рецидивирующее течение воспалительного кандидозного поражения во влагалище и одновременное наличие симптомов, выявленных со стороны кишечника у пациентки, позволяет предположить об едином дисбиотическом воспалительном процессе в двух системах одновременно.

Отличительной особенностью обострения ХРВБК на фоне КДК явилось выявление признаков, наиболее характерных для хронического воспаления: у 88 % пациенток имелись застойная эритема и умеренная инфильтрация наружных больших и малых половых губ, преддверия влагалища, области клитора и задней спайки, нередко на поверхности эритемы отмечались линейные трещины и «кремообразный налет». Аналогичные изменения НПО при осмотре пациенток с ХРВБК без КДК отмечались лишь у половины женщин, а у 43 % пациенток при осмотре в момент рецидива заболевания отмечались все признаки острого воспаления. По данным Г. Б. Байрамовой (2013), у 57,1 % пациенток с ХРВБК в период обострения наблюдались островоспалительные явления.

У женщин с сочетанной патологией в 2,5 раза чаще наблюдалось умеренное количество свободных выделений из влагалища, которые достоверно чаще носили сметанообразный характер, тогда как у 61 % пациенток с изолированным кандидозным поражением УГТ отмечалось скудное количество выделений из влагалища и лишь у 30 % – умеренное количество выделений, с преобладанием творожистого характера выделений (57 %).

У 10 % женщин с сочетанием ХРВБК и КДК был диагностирован кандидоз кожи пахово-бедренных складок и перианальной области с лабораторным подтверждением. Учитывая наличие у этих пациенток кандидозного поражения в двух системах (влагалище и кишечник) вовлечение в воспалительный процесс гладкой кожи складок может свидетельствовать о едином возбудителе и соответственно развитию единого воспалительного процесса.

Осмотр стенок влагалища показал, что у женщин 1-ой группы в 2 раза чаще отмечалась умеренная гиперемия и отечность влагалища, а у пациенток 2-ой группы достоверно чаще определялись признаки острого воспаления: у 55 % – яркая гиперемия и у 50 % – выраженная отечность стенок влагалища. При этом у пациенток обеих групп отмечалось обильное количество выделений в заднем своде влагалища, однако, у 50 % женщин 1-ой группы выделения носили сметанообразный характер и у 30 % – творожистый, в то время как у 61 % пациенток 2-ой группы достоверно чаще характер выделений был творожистым и лишь у 36 % пациенток отмечались сметанообразные выделения.

Осмотр влагалищной части шейки показал, что у 72 % пациенток с ХРВБК, протекающим на фоне КДК, шейка матки была умеренно гиперемирована, а у практически половины пациенток (49 %) с ХРВБК без КДК наблюдались признаки острого воспаления – яркая гиперемия влагалищной части шейки матки.

Все пациентки (150) для лечения обострения ХРВБК получали натамицин – вагинальные свечи по 100 мг (1 свеча) 1 раз в день в течение 6 дней в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК (2010, 2013).

Для санации кишечника от грибов *Candida spp.* 50 пациенткам с КДК назначали натамицин в таблетках по 100 мг (1 таблетка) 4 раза в день *per os* в течение 10 дней. Кроме того, для коррекции нарушенной микробиоты кишечника эти пациентки одновременно с натамицином получали комплексный препарат Бион 3 по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 1 месяца.

Первый клинико-лабораторный контроль проводили через 14 дней после окончания лечения обострения. В клиническое обследование входил анализ жалоб и объективных симптомов со стороны УГТ и кишечника. Одновременно проводили микроскопическое исследование микробиоты влагалища и культуральное исследование грибов рода *Candida* из влагалища и кишечника, оценивая количественные показатели.

Клиническое и этиологическое выздоровление наблюдалось у всех (100 %) пациенток после основного курса терапии натамицином.

У 5 (10 %) пациенток с ХРВБК, протекающим на фоне КДК, на коже пахово-бедренных складок и перианальной области после применения 2 % крема с натамицином в течение 7 дней признаки воспаления регрессировали.

Первый клинико-лабораторный контроль состояния кишечника проводили после окончания приема симбиотика Бион 3. Проводили анализ жалоб пациенток и микробиологическое исследование кала.

Согласно рекомендациям РОДВК (2013), поддерживающая терапия ХРВБК проводится в течение 6 месяцев одним из препаратов:

- натамицин (вагинальные суппозитории) по 100 мг 1 раз в неделю или,
- клотримазол (вагинальные таблетки) по 500 мг 1 раз в неделю или,
- флуконазол 150 мг перорально 1 раз в неделю.

Согласно данным о чувствительности грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, полученным в настоящем исследовании, поддерживающая терапия ХРВБК пациенткам 1-ой группы и 50 пациенткам 2-ой группы проводилась вагинальными свечами натамицина по 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней перед очередной менструацией, курс лечения составил 6 месяцев. Предложенная схема является более удобной для пациенток, так как при сборе анамнеза у женщин с ХРВБК установлена зависимость очередного обострения от менструального цикла. Поэтому целесообразнее введение свечей перед ожидаемым обострением в течение 3 дней.

50 пациенток 2-ой группы получали поддерживающую терапию в течение 6 месяцев по рекомендованным схемам: 25 пациенток – флуконазол 150 мг перорально 1 раз в неделю, 25 пациенток – вагинальные таблетки клотримазола по 500 мг 1 раз в неделю.

Второй клинико-лабораторный контроль проводили через 6 месяцев поддерживающей терапии. Клиническое обследование включало анализ жалоб и оценку объективных симптомов со стороны УГТ и кишечника, вместе с этим проводили микроскопическое исследование микробиоты влагалища и культуральное исследование грибов рода *Candida* из влагалища и кишечника, оценивая количественные показатели.

У 49 (98 %) пациенток 1-ой группы и 49 (98 %) из 50 пациенток 2-ой группы после курса поддерживающей терапии натамицином наступило этиологическое и клиническое выздоровление. У одной женщины 1-ой группы и у 1 женщины 2-ой группы развилось обострение ХРВБК по причине несвоевременного введения препарата.

У 19 (76 %) из 25 пациенток, которые в качестве поддерживающей терапии получали флуконазол, и у 20 (80 %) пациенток, получавших клотримазол, наступило этиологическое и клиническое выздоровление.

Второй клинико-лабораторный контроль состояния кишечника проводили через 6 месяцев поддерживающей терапии ХРВБК. Пациентки жалоб не предъявляли, при культуральном исследовании кала рост грибов *Candida spp.* отсутствовал, нарушений микробиоты не выявлено.

По результатам проведенного исследования определена высокая (100 %) чувствительность культур *C. albicans* и *C. non-albicans*, выделенных из влагалища и кишечника у женщин с ХРВБК, к натамицину. Установлена высокая (100 %) этиологическая и клиническая эффективность натамицина при лечении обострения ХРВБК, а также лечения ХРВБК, протекающего на фоне КДК. Доказана высокая (98 %) этиологическая и клиническая эффективность натамицина при поддерживающей терапии ХРВБК.

Таким образом, эффективность применения влагалищных свечей натамицина при поддерживающей терапии ХРВБК превышает таковую при использовании флуконазола и клотримазола.

Данные, полученные в результате проведенной работы, являются значимыми для практикующего врача, так как позволяют рекомендовать назначение этиотропной терапии ХРВБК, протекающего на фоне КДК, эмпирическим путем.

При установлении диагноза ХРВБК врач должен обращать внимание не только на наличие симптомов со стороны УГТ, но и со стороны ЖКТ. Зная клинические проявления сочетанной патологии и не имея возможности проведения культурального исследования, доктор с уверенностью может

назначить в качестве этиотропного препарата – натамицин.

Для лечения обострения и поддерживающей терапии ХРВБК целесообразно назначить натамицин во влагалищных свечах. При сочетании ХРВБК с КДК для санации очага кандидозной инфекции в кишечнике необходимо назначить натамицин – пероральные таблетки.

Лечение обострения ХРВБК у женщин с жалобами, указывающими на наличие КДК, рекомендовано проводить по схеме: натамицин 100 мг влагалищные свечи по 1 на ночь в течение 6 дней. Для лечения КДК – натамицин пероральные таблетки по 1 таблетке × 4 раза в день 10 дней.

Поддерживающую терапию ХРВБК рекомендовано проводить по схеме: натамицин 100 мг вагинальные свечи по 1 на ночь 3 дня в течение 6 месяцев.

Эффективность лечения сочетанной патологии натамицином достоверно доказана в исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. В этиологической структуре хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза превалируют грибы *C. albicans* (80 %). Доля *C. non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*) составила 20 %. У женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом из кишечника выделены преимущественно *C. albicans* (77,9 %). Доля *C. non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*) составила 22,1 %. У 61 (89,7 %) женщины культуры, выделенные из влагалища и кишечника, были идентичны: у 51 (75,0 %) – *C. albicans*, у 8 (11,8 %) – *C. krusei*, у 2 (2,9 %) – *C. glabrata*.

2. Наиболее высокая чувствительность культур *Candida spp.* (*C. albicans* и *C. non-albicans*), выделенных из влагалища и кишечника диско-диффузионным методом, установлена к нистатину (100 %). Наименьшая чувствительность грибов *C. albicans*, выделенных из обоих локусов, установлена к системным препаратам: к флуконазолу – 66,7 и 60,4 %, к итраконазолу – 63,3 и 69,8 % соответственно. Чувствительность к клотримазолу составила 73,3 и 47,2 %, к кетоконазолу – 60 и 54,7 %, к амфотерицину В – 54,2 и 39,6 % соответственно из влагалища и кишечника. Установлена 100 % резистентность к флуконазолу культур *C. krusei* и *C. glabrata*, выделенных из влагалища и кишечника. Тридцать пять целых пять десятых процента культур *C. krusei*, выделенных из влагалища и 27,3 % культур, выделенных из кишечника, чувствительны к итраконазолу, 76,5 и 54,5 % – к клотримазолу, 41,2 и 45,6 % – к кетоконазолу, 47,1 и 39,6 % – к амфотерицину В соответственно. Сорок шесть целых две десятых процента культур *C. glabrata*, выделенных из влагалища и 100 % культур, выделенных из кишечника, чувствительны к итраконазолу, 76,9 и 66,7 % – к клотримазолу, 46,2 и 100 % – к кетоконазолу, 38,5 и 66,7 % – к амфотерицину В соответственно.

3. Сравнительный анализ показал, что большинство культур *C. albicans* (98,3 %), *C. glabrata* (92,3 %), *C. krusei* (94,1 %) чувствительны к наименьшим концентрациям натамицина. Установлено, что к минимальным концентрациям нистатина чувствительны 6,8 % *C. albicans*, 100 % культур *C. glabrata*, 100 %

C. krusei чувствительны к высоким концентрациям нистатина.

4. Для клинического течения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника, характерным является:

- наличие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (болезненность в области кишечника – у 74 %, снижение аппетита у 90 %, флатуленция – у 94 %, абдоминальный дискомфорт, метеоризм – у 80 %, нарушение стула – у 100 % больных), болезненности в области органов малого таза;

- превалирование в период обострения заболевания гиперемии застойного характера с умеренной инфильтрацией (у 94 % больных);

- более частые обострения – 4 и более раз в год (у 66 % женщин, что чаще, чем у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, не сочетанным с кандидозным дисбиозом кишечника, в 1,5 раза).

5. Эффективность лечения обострения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, сочетанного с кандидозным дисбиозом кишечника, заключающегося в назначении натамицина интравагинально по 100 мг 1 раз в день в течение 6 дней и перорально по 100 мг 4 раза в день в течение 10 дней, составила: этиологическая – 100 % и клиническая – 100 %.

6. Эффективность поддерживающей терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза при назначении натамицина по 100 мг на ночь № 3 перед менструацией составила 98 %, при назначении флуконазола по 150 мг 1 раз в неделю – 76 %, при назначении клотримазола по 500 мг 1 раз в неделю – 80 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая установленную в настоящем исследовании высокую чувствительность грибов *Candida spp.* к натамицину у пациенток с ХРВБК, проживающим на территории Иркутской области, в настоящий период времени, целесообразно назначение лечения как рецидива заболевания, так поддерживающей терапии натамицином.

2. При установленном диагнозе ХРВБК практикующему врачу необходимо установить наличие жалоб со стороны органов ЖКТ. Особенно важно обратить внимание на возможно избыточное содержание углеводов в пищевом рационе, наличие флатуленции, абдоминального дискомфорта и метеоризма, а также изменение стула, присутствие симптомов синдрома хронической усталости. Это дает врачу возможность предположить наличие у пациентки кандидозного дисбиоза кишечника.

3. Для лечения обострения ХРВБК с выявленными изменениями со стороны ЖКТ препаратом выбора является натамицин, который следует назначать в вагинальных свечах по 100 мг на ночь в течение 6 дней и пероральных таблеток в режиме: 100 мг 4 раза в день в течение 10 дней.

4. Женщинам с ХРВБК для поддерживающей терапии целесообразно назначать натамицин (вагинальные свечи) в режиме: 100 мг на ночь в течение 3 дней перед очередной менструацией в течение не менее 6 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДМСО	диметилсульфоксид
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
КДК	кандидозный дисбиоз кишечника
МКПИР	минимальная концентрация препарата, ингибирующая рост
НПО	наружные половые органы
ОМТ	органы малого таза
РОДВК	Российское Общество дерматовенерологов и косметологов
СД	сахарный диабет
СХУ	синдром хронической усталости
УГК	урогенитальный кандидоз
УГТ	урогенитальный тракт
УПМ	условно-патогенная микробиота
ХРВБК	хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз
<i>C. albicans</i>	<i>Candidaalbicans</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>Candidaglabrata</i>
<i>C. guilliermonda</i>	<i>Candida guilliermondi</i>
<i>C. kefyr</i>	<i>Candidakefyr</i>
<i>C. krusei</i>	<i>Candidakrusei</i>
<i>C. non-albicans</i>	<i>Candida non-albicans</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candidaparapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candidatropicalis</i>
<i>Candida spp.</i>	<i>Candida species</i>
гр.	группа
др.	другие
нат.	натамицин

нис.	нистатин
разв.	разведение
соавт.	соавтор(-ы)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арзуманян, В. Г. Дрожжеподобные грибы у пациентов с аллергическими заболеваниями: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам / В. Г. Арзуманян, О. О. Магаршак, Б. Ф. Семенов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 6. – С. 704–708.
2. Байрамова, Г. Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, лечение : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Байрамова Гюльдана Рауфовна ; Науч. центр акуш., гинекол. и перинатол. им. акад В. И. Кулакова. – Москва, 2013. – 48 с.
3. Байрамова, Г. Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и патология шейки матки / Г. Р. Байрамова // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 124–127.
4. Байрамова, Г. Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г. Р. Байрамова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 82–86.
5. «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника», методические рекомендации утвержденные Минздравом РСФСР 14.04.1977 согласно информационному письму от 22.11.2002 «Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника».
6. Бобо, Ж.-М. Вульвовагинальный кандидоз. Состояние вопроса, новые перспективы в лечении – технологии 21 века / Ж.-М. Бобо // VIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя» : сб. науч. тр. – 2006. – С. 23–25.
7. Бурова, С.А. Системный и локализованный кандидоз у больных сахарным диабетом / С.А. Бурова // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 17. С. 969 – 971.
8. Буслаева, Г. Н. Клиническая картина и лечение кандидоза кожи у новорожденных и детей раннего возраста / Г. Н. Буслаева // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 3. – С. 21–25.

9. Буслаева, Г. Н. Современные возможности терапии тяжелых микозов у детей раннего возраста / Г. Н. Буслаева // Фарматека. – 2005. – № 9. – С. 18–24.
10. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии / под ред. В. Н. Прилепской и др. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 80 с.
11. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам / Е. Т. Мальбахова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 3–7.
12. Вульвовагинальный кандидоз: как избежать рецидивов. Клиническая лекция / А. В. Соловьёва, Н. Д. Плаксина, Г. А. Сильвестрова ; под ред. В. Е. Радзинского. – М. : Редакция журнала Status Praesens, 2013. – 16 с.
13. Габдуллина, Л. Р. Преимущества комбинированной терапии хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита / Л. Р. Габдуллина, Е. П. Воробьева, О. Ю. Садетдинова // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, Вып. 1. – С. 42–45.
14. Гейро, О. А. Клинико-лабораторная характеристика генитального кандидоза у беременных женщин : автореф. дисс ... канд. мед. наук : 03.00.24, 14.00.01 / Гейро Ольга Ароновна ; СПб. мед. акад. последипл. обр. – СПб., 2007. – 20 с.
15. Генитальный кандидоз в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Принципы лабораторной диагностики и значение мониторинга чувствительности грибов к антимикотикам / А. С. Анкирская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 31–37.
16. Гомберг, М. А. Урогенитальный кандидоз: этиопатогенез, диагностика и лечение / М. А. Гомберг, А. М. Соловьева, Д. А. Любопытова // Медицинский совет. – 2008. – № 7–8. – С. 20–25.
17. Губергриц, Н. Б. Главный оппортунист нормальной кишечной флоры – *Candida albicans* (кандидоз органов пищеварения, кожи и слизистых оболочек) / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, Ю. А. Загоренко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – № 3. – 2005. – С. 44–50.
18. Дерматовенерология (клинические рекомендации) / под ред.

А. А. Кубановой. – М., 2006–2007. – 394 с.

19. Дерматовенерология (клинические рекомендации) / под ред. А. А. Кубановой. – М., 2008. – 368 с.

20. Дерматовенерология: клинические рекомендации / под ред. А. А. Кубановой. – М.: ДЭКС-Пресс, 2010. – 428 с.

21. Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. – М. : ГЭОТАР-Медиа (Серия «Национальные руководства»), 2011. – 1024 с.

22. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: клинические рекомендации / под ред. В. Н. Прилепской [и др.] – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 50 с.

23. Дифлюкан-150: опыт лечения и профилактики вагинального кандидоза / А. С. Анкирская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 3. – С. 65–69.

24. Доброхотова, Ю. Э. Микроэкология и защитные механизмы влагалища / Ю. Э. Доброхотова, Н. Г. Затилян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2007. – № 2. – С. 10–12.

25. Долго-Сабурова, Ю. В. Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.24, 14.00.01 / Долго-Сабурова Юлия Владимировна ; СПб. мед. акад. последипл. обр. – СПб., 2006. – 22 с.

26. Долго-Сабурова, Ю. В. О проблеме резистентности возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза / Ю. В. Долго-Самбунова, А. К. Мирзабалаева, Н. Н. Климко // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 110–114.

27. Дятлова, Л. И. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз. Этиология, клиника, патогенетическое обоснование принципов комплексной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10, 14.00.01 / Дятлова Лариса Ивановна ; Саратовск. гос. мед. ун-т. – Саратов, 2002. – 22 с.

28. Ефимов, Б. А. Основные принципы терапии вульвовагинального

кандидоза/ Б. А. Ефимов, В. Л. Тютюнник, М. К. Меджидова // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 20. – С. 1253–1256.

29. Зависимость клинической картины кандидозного вульвовагинита от видового состава грибов *Candida* и эффективность флуконазола при первичной и рецидивирующей кандидиинфекции / В. И. Кисина [и др.] // Гинекология. – 2000. – № 2 (6). – С. 193–195.

30. Златкина, А. Р. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии / А. Р. Златкина, В. А. Исаков, И. О. Иваников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 6. – С. 33–39.

31. Иванюхин, Т. В. Иммуно-микробиологические особенности *Candida*-носительства у новорожденных детей / Т. В. Иванюхин, Н. Н. Каплин // Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 16–19.

32. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов / И. И. Куценко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 5. – С. 17–20.

33. Инструкция по использованию Xi-Xromселективного агара для грибов *Candida* (для дифференциации) фирмы XiMedia (Индия). – 2010.

34. Инструкция по медицинскому применению препарата Бион 3 (таблетки) RU. 77.99.11.003. E 043698.10.11. от 14.10.2011.

35. Инструкция по медицинскому применению препарата Нистатин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) Р № 000840/03 – 111113.

36. Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафуцин (крем для наружного применения) П. № 013552/02 от 09.10.2008.

37. Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафуцин (суппозитории вагинальные) П. № 013552/01 от 07.06.2011.

38. Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафуцин (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) П. № 013552/03 от 03.03.2009.

39. Кандидозный вульвовагинит: методические рекомендации для врачей / А. М. Савичева, В. И. Кисина, Е. В. Соколовский, М. А. Башмакова. – СПб. :

Изд-во Н-Л, 2009. – 88 с.

40. Кандидозный дисбиоз у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и адгезивные свойства *CANDIDA SPP.* / Е. Б. Авалуева [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 10–14.

41. Караев, З. О. Влияние лекарственных препаратов на образование биопленок *Candidaalbicans*/ З. О. Караев, Л. Р. Мамедова // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 10–12.

42. Карапетян, Т. Э. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему / Т. Э. Карапетян, И. В. Насхлеташвили, В. Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 64–68.

43. Кира, Е. Ф. Современный взгляд на нетрансмиссионные инфекции влагалища и вульвы у женщин репродуктивного возраста / Е. Ф. Кира, С. З. Муслимова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 1. – С. 3–6.

44. Кисина, В. И. Микроценоз влагалища в норме и при вагинальных инфекциях: методы его коррекции / В. И. Кисина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1. – С. 72–76.

45. Кисина, В. И. Рациональное ведение больных урогенитальным кандидозом / В. И. Кисина // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 3. – С. 79–82.

46. Кисина, В. И. Стандартизация алгоритмов ведения больных с урогенитальными инфекциями / В. И. Кисина // Медикум консилиум. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 200–260.

47. Клиническая интерпретация результатов микроскопического метода диагностики урогенитальных инфекций: рекомендации для врачей / Е. В. Соколовский [и др.]. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2010. – 88 с.

48. Клиническая эффективность сертаконазола (Залаина) при местном лечении вульвовагинального кандидоза во время беременности / К. А. Луцевич [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 77–80.

49. Клинические рекомендации. Ведение больных инфекциями, передаваемых половым путем, и урогенитальными инфекциями / под ред.

А. А. Кубановой. – 2014. – <http://www.cnikvi.ru/news/16460/> (01.07.2014).

50. Коренман, И. М. Экстракция в анализе органических веществ / И. М. Коренман. – М. : Химия, 1977. – 200 с.

51. Костюкевич, О. И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция / О. И. Костюкевич // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 28. – С. 2176–2180.

52. Краснопольский, В. И. Лечение и профилактика хронического вагинального кандидоза на фоне инфекций, передающихся половым путем / В. И. Краснопольский, О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 6. – С. 53–57.

53. Кулакова, В. И. Гинекология национальное руководство / В. И. Кулакова, Г. М. Савельева, И. Б. Манухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.

54. Кунгуров, Н. В. Современные представления о лечении урогенитального кандидоза / Н. В. Кунгуров, Н. М. Герасимова, И. Ф. Вишневская // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С. 15–18.

55. Куперт, А. Ф. Кандидозный вульвовагинит и беременность / А. Ф. Куперт. – Иркутск, 2008. – 144 с.

56. Куперт, А. Ф. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у беременных с вульвовагинальным кандидозом / А. Ф. Куперт, Н. В. Акудович, М. А. Куперт // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – № 6. – С. 27–28.

57. Курдина, М. И. Вульвовагинальный кандидоз – современный подход к выбору лекарственных препаратов / М. И. Курдина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 6. – С. 89–93.

58. Лебедева, Т. Н. Патогенез аллергии к *Candida species* (обзор) / Т. Н. Лебедева // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 3–8.

59. Левончук, Е. А. Половой путь передачи урогенитального кандидоза: мифы и реальность / Е. А. Левончук // Медицинские новости. – 2008. – № 8. – С. 39–41.

60. Лесовой, В. С. Микозы пищеварительного тракта (обзор) / В. С. Лесовой, А. В. Липницкий, О. М. Очкурова // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 19–23.
61. Лечение рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у небеременных женщин с использованием флуконазола (микофлюкана) / А. Савичева [и др.] // Врач. – 2009. – № 5. – С. 63–67.
62. Липова, Е. В. Урогенитальный кандидоз женщин: проблемы и пути решения / Е. В. Липова // Гинекология. – 2008. – № 10 (5). – С. 35–38.
63. Лопатина, Т. Урогенитальный кандидоз: современные представления / Т. Лопатина, С. Муслимова // Врач. – 2008. – № 2. – С. 16–18.
64. Мавров, И. И. Половые болезни (Медицинская энциклопедия) / И. И. Мавров. – М. : АСТ-ПРЕСС Книга, 2002. – 752 с.
65. Макова, Г. И. Лечение больных висцеральным кандидозом / Г. И. Макова, И. В. Курбатова // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 8. – С. 76–78.
66. Мальбахова, Е. Т. Клиническое течение и особенности местного иммунитета при вульвовагинальном кандидозе у беременных : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Мальбахова Екатерина Тимуровна ; ММА им. И. М. Сеченова. – Москва, 2009. – 26 с.
67. Манушарова, Р. А. Сахарный диабет и вагинальный кандидоз / Р. А. Манушарова // Вестник Дальневосточного государственного медицинского университета. – 2004. – № 3. – С. 42–44.
68. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / под ред. В. И. Юнкерова. – 3-е изд., доп. – СПб. : ВМедА, 2011. – 318 с.
69. Махновец, Е. Н. Современные представления о вульвовагинальном кандидозе / Е. Н. Махновец // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2012. – № 13. – С. 83–90.
70. Мельниченко, Г. А. Эффективность препарата микосист при лечении кандидозного вульвовагинита у больных, страдающих сахарным диабетом / Г. А. Мельниченко, М. Ф. Калашникова, Е. Ю. Рашидова // Акушерство и

гинекология. – 2006. – № 3. – С. 42–45.

71. Микробная экология влагалища / Л. И. Кафарская [и др.] // Микробиолог. – 2002. – № 6. – С. 91–99.

72. Мирзабалаева, А. К. Кандидоз гениталий и бактериальный вагиноз в практике акушера-гинеколога / А. К. Мирзабалаева, Ю. В. Долго-Сабурова // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 18–24.

73. Мирзабалаева, А. К. Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин, обусловленного не *albicans Candida spp.* / А. К. Мирзабалаева, Ю. В. Долго-Сабурова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 89–93.

74. Мирзабалаева, А. К. Применение препарата ливарол (вагинальные суппозитории) для профилактики рецидива хронического рецидивирующего кандидоза, обусловленного не *ALBICANS CANDIDA SPP.* / А. К. Мирзабалаева, О. Н. Жорж, Н. Н. Климко // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 62–66.

75. Михайлов, А. В. Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиции фармакоэпидемиологии и доказательной медицины / А. В. Михайлов, О. В. Решетько, К. А. Луцевич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9 (1), № 1. – С. 34–47.

76. Михалевич, И. М. Основы прикладной статистики : учебное пособие, часть III / И. М. Михалевич, М. А. Алферова, Н. Ю. Рожкова. – 3-е изд., стереотипное. – Иркутск : НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 92 с.

77. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста / А. С. Анкирская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 87–95.

78. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных / Е. Т. Мальбахова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 15–21.

79. Наумкина, Е. В. Состояние микробиоценоза влагалища при

урогенитальных инфекциях, вызванных условно-патогенными возбудителями / Е. В. Наумкина, Н. В. Рудаков, Е. В. Пахалкова // Омский научный вестник. – 2008. – № 1 (65). – С. 37–41.

80. Наумкина, Е.В. Мониторинг микробиоценозов влагалища в системе эпидемиологического надзора при инфекционно-воспалительных заболеваниях половой сферы : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.30, 03.00.07 / Наумкина Евгения Витальевна ; ОмГМА. – Омск, 2009. – 38 с.

81. Низаева, А. Р. Комплексная терапия хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с применением иммунокоррекции : автореф. дисс.... канд. мед. наук : 14.00.01 / Низаева Айгуль Рамилевна ; Башкир. гос. мед ун-т. – Уфа, 2007. – 18 с.

82. Новоселов, В. С. Антимикотики: интересы пациента / В. С. Новоселов, А. В. Новоселов // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 3. – С. 97–101.

83. Общая врачебная практика: национальное руководство : в 2 т. / под ред. И. Н. Денисова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 888 с.

84. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : методические указания Роспотребнадзора. МУК 4.2.1890-04.

85. Оптимизация диагностики и лечения кандидоза кишечника в клинической практике. Усовершенствованная медицинская технология / под ред. Ю. П. Успенского. – СПб., 2009. – 23 с.

86. Ордиянц, И. М. Коррекция микробиоценоза влагалища перед хирургическим лечением заболеваний шейки матки / И. М. Ордиянц, В. Е. Радзинский, Л. А. Шеленина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 3. – С. 74–76.

87. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении / О. Ф. Серова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 1. – С. 60–63.

88. Подзолкова, Н. М. Применение сертаконазола у женщин с

рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом / Н. М. Подзолкова, Т. И. Никитина // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 19. – С. 1221–1226.

89. Приказ Минздрава СССР от 22.04.85 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». – 12 с.

90. Прилепская, В. Н. Вульвовагинальный кандидоз – современные пути решения проблемы / В. Н. Прилепская, Г. Р. Байрамова // Трудный пациент. – 2006. – № 9. – С. 33–37.

91. Прилепская, В. Н. Применение пимафуцина в лечении вагинального кандидоза / В. Н. Прилепская, В. В. Пикуза // Клиническая фармакология и терапия. – 1994. – № 3 (1). – С. 85.

92. Прилепская, В. Н. Вульвовагинальный кандидоз: принципы диагностики и лечения (в помощь практикующему врачу) / В. Н. Прилепская // Фарматека. – 2010. – № 14. – С. 25–30.

93. Противорецидивный эффект различных антимикотических препаратов местного действия / Л. С. Логутова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 53–56.

94. Рахматулина М. Р. Новая форма итраконазола в терапии урогенитального кандидоза / М. Р. Рахматулина // Акушерство и гинекология. Эндокринология. – 2010. – № 4 (43). – С. 5–6.

95. Рахматулина, М. Р. Новые возможности терапии урогенитальных инфекционных заболеваний / М. Р. Рахматулина // Фарматека. – 2007. – № 10. – С. 26–31.

96. Рахматулина, М. Р. Современные представления об этиологии и патогенезе кандидозного вульвовагинита / М. Р. Рахматулина, А. Л. Просовецкая // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 5. – С. 28–32.

97. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем : руководство для практикующих врачей / под ред. А. А. Кубановой и др. – М. : Литтера, 2005. – 882 с.

98. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
99. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. – 16-й вып. / гл. ред. Г. Л. Вышковский. – М. : РЛС-2008, 2007. – С. 1456 (603).
100. Реуцкая, М. А. Микробиологическое и морфологическое обоснование диагностики и лечения заболеваний вульвы / М. А. Реуцкая, С. И. Кулинич // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С.54–57.
101. Рутинская, А. В. Сравнительная характеристика вагинального микробиоценоза у девочек с вагинальным дисбиозом нейтрального и препубертатного возрастных периодов / А. В. Рутинская // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 66–73.
102. Самсыгина, Г. А. Кандидоз новорожденных и детей первого месяца жизни / Г. А. Самсыгина, Г. Н. Буслаева. – М., 2008. – 112 с.
103. Самсыгина, Г. А. Сепсис и септический шок у новорожденных детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 120–127.
104. Семенов, Н. С. Фармакотерапия кандидозного вульвовагинита / Н. С. Семенов, А. И. Ищенко, Р. А. Чилова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 11–13.
105. Семёнова, И. В. Клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Семёнова Инна Викторовна ; Южн.-Уральск. гос. мед ун-т. – Челябинск, 2013. – 28 с.
106. Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции : руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. А. Сергеев. – 2-е изд. – М. : БИНОМ, 2008. – 480 с.
107. Сергеев, А. Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : Триада-Х, 2000. – 472 с.
108. Сергеев, А. Ю. Этиология вагинального кандидоза и проблема устойчивости к антимикотикам / А. Ю. Сергеев, В. Е. Маликов, Н. Е. Жариков //

Национальная академия микологии. – 2001. – № 4. – С. 1–4.

109. Симбарская, М. Л. Особенности местного иммунитета слизистой оболочки влагалища при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и бактериальном вагинозе у женщин репродуктивного возраста : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 03.02.12 / Симбарская Милена Леонидовна ; Сев.-Зап. гос. мед. ун-т им. И. И. Мечникова. – СПб., 2015. – 26 с.

110. «Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника». Информационное письмо 22.11.2002.

111. Современный подход к профилактике вагинального кандидоза на фоне антибактериальной терапии / О. Ф. Серова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 4. – С. 47–49.

112. Способ подготовки мягких лекарственных форм, содержащих натамицин и нистатин, для определения их противогрибкового действия / Ю. А. Кузнецова [и др.] // Вестник Иркутского государственного технического университета. – 2013. – № 11. – С. 244–249.

113. Сухих, Г. Т. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. Приложение. – 2006. – С. 17–24.

114. Татарчук, Т. Ф. Хронический рецидивирующий кандидоз: причины и последствия с позиции гинеколога-эндокринолога / Т. Ф. Татарчук, Т. В. Шевчук, Е. И. Сухоребра // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 4 (10). – С. 25–30, 53–57.

115. Тихомиров, А. Л. Кандидозный вульвовагинит: взгляд на проблему / А. Л. Тихомиров, Ч. Г. Олейник // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 29–33.

116. Тихомиров, А. Л. Кандидозный вульвовагинит: патогенез, клиника, диагностика / А. Л. Тихомиров, Ч. Г. Олейник // Лечащий врач. – 2002. – № 11. – С. 26–32.

117. Тищенко, А. Л. Новый подход к лечению рецидивирующего урогенитального кандидоза / А. Л. Тищенко // Лечащий врач. – 2002. – № 3. – С. 46–47.

118. Ткаченко, Л. В. Практические аспекты лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза / Л. В. Ткаченко, Н. Д. Углова, Н. И. Свиридова // Трудный пациент. – 2007. – № 9. – С. 27–30.

119. Торчинов, А. М. Современные аспекты и лечение вульвовагинального кандидоза / А. М. Торчинов, М. В. Мазуркевич // Гинекология. – 2006. – Т. 9, № 1. – С. 82–85.

120. Тютюнник, В. Л. Современные принципы диагностики и терапии вульвовагинального кандидоза / В. Л. Тютюнник, Т. Э. Карапетян, А. А. Балущкина // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 8, № 19. – С. 1186–1190.

121. Уварова, Е. В. Кандидозный вульвовагинит в практике детского гинеколога / Е. В. Уварова // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 18. – С. 798–803.

122. Успенский, Ю. П. Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori* и *Candida spp.*: клиническая логика совместного изучения / Ю. П. Успенский, М. А. Шевяков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 3. – С. 16–19.

123. Фадина, Ю. П. Особенности кандидоза гениталий у женщин репродуктивного возраста, использующих гормональную контрацепцию : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Фадина Юлия Петровна ; СПб. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. – СПб., 2009. – 49 с.

124. Хамаганова, И. Г. Кандидозный вульвовагинит / И. Г. Хамаганова // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 50–53.

125. Характеристика CANDID ASPP., выделенных от пациентов с кандидозом пищеварительного тракта / М. А. Шевяков [и др.] // Тезисы докладов. Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 101.

126. Хмельницкий, О. К. О кандидозе слизистой оболочек / О. К. Хмельницкий // Архив патологии. – 2000. – Т. 62, № 6. – С. 3–10.

127. Царфина, М. С. Влияние инфекций, передаваемых половым путем, на развитие вторичного бесплодия среди пациентов ЗАО «Медицинская компания

«ИДК», обратившихся к дерматологу в 2012 году / М. С. Царфина // Рахмановские чтения : тез. науч.-прак. конф. – М., 2014. – С. 210–211.

128. Цизина, Е. А. Нормоценоз влагалища и его влияние на здоровье женщин / Е. А. Цизина, Н. А. Ильина // Молодой ученый. – 2011. – № 8, Т. 2. – С. 152–156.

129. Шаталова, А. Ю. Вульвовагиниты, вызванные условно-патогенными микроорганизмами у пациенток репродуктивного возраста: этиология, клиника, диагностика и терапия : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Шаталова Анна Юрьевна ; Гос. науч. цен. дерматовен. и косм. – Москва, 2011. – 24 с.

130. Шевяков, М. А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики / М. А. Шевяков // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 10, № 49. – С. 26–29.

131. Шевяков, М. А. Грибы рода CANDIDA в кишечнике: клинические аспекты (обзор) / М. А. Шевяков, Е. Б. Авалуева, Н. В. Барышникова // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 4–11.

132. Шевяков, М. А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника / М. А. Шевяков // Терапевтический архив. – 2003. – № 11. – С. 77–79.

133. Шелковая, Н. Г. Микробиологические аспекты вагинального кандидоза / Н. Г. Шелковая // Здоровье Украины. – 2007. – № 22. – С. 53–56.

134. Ширева, Ю. В. Оценка эффективности комбинированной терапии вульвовагинального кандидоза / Ю. В. Ширева, Е. А. Сандакова, Т. И. Карпунина // Фарматека. – 2011. – № 6 (219). – С. 63–66.

135. Шульпекова, Ю. О. Кандидоз кишечника / Ю. О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 25–29.

136. Эйберман, А. С. Достижения и проблемы диагностики и лечения дисбиозов / А. С. Эйберман // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – № 4. – С. 26–29.

137. Эффективность и приемлемость комбинированной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза / В. Н. Прилепская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 53–55.

138. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria / A. Paulitsch [et al.] // *Mycoses*. – 2006. – Vol. 49, № 6. – P. 471–475.
139. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy / D. J. Winston [et al.] // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 108. – P. 282–289.
140. An investigation into the pathogenesis of vulvo-vaginal candidosis / S. S. El-Din [et al.] // *Sex. Transm. Inf.* – 2001. – Vol. 77. – P. 179–183.
141. Analysis of genital *Candida albicans* infection by rapid microsatellite markers genotyping / W. M. Shi [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2007. – Vol. 120 (11). – P. 975–980.
142. Bartlett, J. G. Antibiotic-associated diarrhea / J. G. Bartlett // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346 (5). – P. 334–339.
143. Calderone, R. A. Adhesion and receptor relationships of *Candida albicans* / R. A. Calderone, P. C. Braun // *Microb. Rev.* – 1999. – Vol. 55. – P. 1–20.
144. *Candida* sepsis at midgestation: a case report / C. M. Engelhart [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1998. – Vol. 77. – P. 107–109.
145. Chatwani, A. J. Rapid testing for vaginal yeast detection: a prospective study / A. J. Chatwani, R. Mehta, S. Hassan // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196, № 4. – P. 309–314.
146. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis / H. Mikamo [et al.] // *Chemotherapy*. – 1998. – Vol. 44 (5). – P. 364–368.
147. Del-Cura Gonzalez, I. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary care. PRESEVAC project / I. Del-Cura Gonzalez, G. F. Garcia-de-Blas // *BMC Public Health*. – 2011. – Vol. 31, № 11. – P. 63–65.
148. Diagnosis of vulvovaginal Candidiasis and Effectiveness of Combined Topical Treatment with Nystatin: Result of a non-interventional study in 973 Patients / G. Pressen [et al.] // *The Open Women's Health Journal*. – 2012. – Vol. 6. – P. 19–23.

149. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis / B. E. Esim [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – Vol. 282, № 5. – P. 515–519.
150. Effects of antibiotic use on the prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis / A. Spinillo [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 180, № 1. – P. 14–17.
151. Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chroml D Candida versus CHRO Magar Candida for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species / A. B. Guzel [et al.] // Med. Mycol. – 2011. – Vol. 49, № 1. – P. 16–25.
152. Fan, S. K. In vitro fluconazole and nystatin susceptibility and clinical outcome in complicated vulvovaginal candidosis / S. K. Fan, X. P. Liu // Mycoses. – 2011. – Vol. 54 (6). – P. 501–505.
153. Fan, S. R. Genotype distribution of *Candida albicans* strains associated with different conditions of vulvovaginal candidiasis, as revealed by microsatellite typing / S. R. Fan., F. Y. Bai, Q. P. Liao // Sex. Transm. Inf. – 2008. – Vol. 84. – P. 103–106.
154. Falagas, M. E. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review / M. E. Falagas, G. I. Betsi, S. Athanasiou // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 58, № 2. – P. 266–272.
155. Fidel, P. History and update on host defense against vaginal candidiasis / Am. J. Reprod. Immun. / P. Fidel. – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 2–12.
156. Fidel, P. Immunity in vaginal candidiasis / P. Fidel // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2005. – P. 107–111.
157. Fong, I. W. The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self-treatment in recurrent vaginal candidiasis / I. W. Fong // Genitourin Med. – 1994. – Vol. 70. – P. 124–126.
158. Geiger, A. M. Chronic vulvovaginal candidiasis characteristics of women with *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and no *Candida* / A. M. Geiger, B. Foxman, J. D. Sobel // Genitourin Med. – 1995. – Vol. 71. – P. 304–305.

159. Houang, E. T. Fluconazole levels in plasma and vaginal secretions of patients after a 150-milligram single oral dose rate of eradication of infection in vaginal candidiasis / E. T. Houang, O. Chappatte, D. Byrne // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1990. – Vol. 34. – P. 909–910.
160. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России / А. В. Веселов [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 345–354.
161. Impaired tolerance for glucose in women with recurrent vaginal candidiasis / G. G. Donders [et al.] // *Am. J. Obstet. Gyn.* – 2002. – Vol. 187, № 4. – P. 989–993.
162. Jobst, D. Candida species in stool, symptoms and complaints in general practice – a cross-sectional study of 308 outpatients / D. Jobst, K. Kraft // *Mycoses.* – 2006. – Vol. 49. – P. 415–420.
163. Kennedy, M. A. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights / M. A. Kennedy, J. D. Sobel // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2010. – Vol. 12 (6). – P. 465–470.
164. Krause, R. Candida and antibiotic-associated diarrhea / R. Krause, E. C. Reisinger // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1–2.
165. Krcmery, V. Non-albicans spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance / V. Krcmery, A. J. Barnes // *J. Hosp. Infect.* – 2002. – Vol. 50 (4). – P. 243–260.
166. Marazzo, J. Vulvovaginal candidiasis / J. Marazzo // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – P. 993–994.
167. Paul, L. History and update on host defense against vaginal candidiasis / L. Paul, J. Fidel // *Am. J. Reprod. Immun.* – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 1–10.
168. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes / E. M. Leon [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 2. – P. 1.
169. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women / T. G. Bauters [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187. – P. 569–574.

170. Reed, B. D. Sexual behavior and other risk factors for Candida vulvovaginitis / B. D. Reed, D. W. Gorenflo, B. W. Gillespie // J. Women's Health Gend Based Med. – 2000. – Vol. 9. – P. 645–655.

171. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study / D. A. Patel [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 190. – P. 644–653.

172. Romani, L. Immunity to fungal infection / L. Romani // Nature reviews. Immunology. – 2004. – Vol. 4. – P. 1–13.

173. Rylander, E. Vulvovaginal candida in a young sexually active population: prevalence and association with oro-genital and frequent pain at intercourse / E. Rylander, Al. Berglund, C. Krassny // Sex. Transm. infect. – 2004. – Vol. 80. – P. 54–57.

174. Santoni, G. Immune cell-mediated protection against vaginal candidiasis: evidence for a major role of vaginal CD4⁺ T cells and possible participation of other local lymphocyte effectors / G. Santoni, M. Boccanera, D. Adriani // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70, № 9. – P. 4791–4797.

175. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis / G. G. Donders [et al.] // Mycoses. – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 39–45.

176. Sherrard, J. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge / J. Sherrard, G. Donders, D. White // Int. J. STD AIDS. – 2011. – № 22. – P. 421–429.

177. Singh, S. Vaginitis due to Candida krusei: epidemiology, clinical aspects and therapy / S. Singh, J. D. Sobel, P. Bhargava // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 35. – P. 1066–1070.

178. Sobel, J. D. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis / J. D. Sobel, H. C. Wiesenfeld, M. Martens // N. Eng. J. Med. – 2004. – Vol. 351, № 9. – P. 876–883.

179. Sobel, J. D. Management of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Unresolved Issues / J. D. Sobel // Current Infectious Disease Reports. – 2006. – Vol. 8. – P. 481–486.

180. Sobel, J. D. Use of antifungal drugs in pregnancy: a focus on safety / J. D. Sobel // Drug safety. – 2000. – Vol. 23, № 1. – P. 77–85.
181. Sobel, J. D. Vulvovaginitis due to *Candida glabrata*. An emerging problem / J. D. Sobel // USA. Mycoses. – 1998. – Vol. 41, № 2. – P. 18–22.
182. Stock, I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species / I. Stock // Med. Monatsschr. Pharm. – 2010. – Vol. 33 (9). – P. 324–333.
183. Survey of vaginal-flora *Candida* Species isolates from women of different age groups by use of species specific PCK detection / V. John-Paul [et al.] // J. Clinic. Microbiolog. – Vol. 46. – P. 1501–1503.
184. Tetracycline effects on *Candida albicans* virulence factors / L. McCool [et al.] // Infect. Dis. in Obstetr. Gynecol. – 2008. – № 4. – P. 121–124.
185. The pathogenetic significance of intestinal *Candida* colonization: A systematic review from an interdisciplinary and environmental medical point of view. / M. Lacoura [et al.] // International Journal of Hygiene and Environmental Health. – 2002. – Vol. 205. – P. 257–268.
186. Us, E. Prevalence and phenotypic evaluation of *Candida dubliniensis* in pregnant women with vulvovaginal candidosis in a university hospital in Ankara / E. Us, S. A. Cengiz // Mycoses. – 2007. – № 1. – Vol. 50. – P. 13–20.
187. Vaginal candidiasis: etiology and sensitivity profile to antifungal agents in clinical use / A. M. Saporiti [et al.] // Revista Argentina de microbiologia. – 2001. – Vol. 33 (4). – P. 217–222.
188. Vaginal IL-8 levels are positively associated with *Candida albicans* and inversely with lactobacilli in HIV-infected women / G. T. Spear [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2008. – Vol. 78 (1). – P. 76–79.
189. Ventolini, G. Vulvovaginal candidiasis from non-*albicans* species: retrospective study of recurrence rate after fluconazole therapy / G. Ventolini, M. S. Baggish, P. M. Walsh // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 51, № 6. – P. 475–478.
190. Veres, S. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives / S. Veres, L. Miller, B. Burington // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 104 (3). – P. 555–563.

191. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations / J. D. Sobel [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 178. – P. 203–211.
192. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans* / J. Holland [et al.] // *Sex. Transmitt. Infect.* – 2003. – Vol. 79, № 3. – P. 249–250.
193. Watson, C. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis / C. Watson, H. Calabretto // *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2007. – Vol. 47, № 4. – P. 262–272.
194. Workowski, K. A. Centers for Control and Prevention(CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 / K. A. Workowski, S. Berman // *MMWR Recomm Rep.* – 2010. – Vol. 59 (RR-12). – P. 1–110.
195. Xu, J. *Candida* vulvovaginitis in pregnancy / J. Xu, J. P. Sobel // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2004. – № 6. – P. 445–449.
196. Yuan, X. R. Analysis of the diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis in 80 cases [Article in Chinese]. / X. R. Yuan // *Nan Fang Yi Ke Xue Xue Bao.* – 2010. – № 30 (10). – P. 2413–2416.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 40
2.	Рисунок 2 – Грибы <i>Candidasp.</i> , выделенные из кишечника у женщин с ХРВБК (1-я группа)	С. 52
3.	Рисунок 3 – Чувствительность культур <i>C. albicans</i> , выделенных из влагалища (n = 38) и кишечника (n = 35), к антимикотикам (диско-диффузионный метод)	С. 60
4.	Рисунок 4 – Чувствительность культур <i>C. krusei</i> , выделенных из влагалища (n = 10) и кишечника (n = 11), к антимикотикам (диско-диффузионный метод)	С. 60
5.	Рисунок 5 – Длительность ХРВБК и изменений со стороны кишечника у женщин 1-й группы.	С. 68
6.	Рисунок 6 – Основные причины, способствующие развитию УГК. .	С. 68
7.	Рисунок 7 – Поточечный график распределения пациентов трех групп в системе координат двух первых канонических переменных. .	С. 100
8.	Рисунок 8 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборке.	С. 101
9.	Рисунок 9 – Схема взаимной близости (удаленности) групп по квадрату расстояния Махаланобиса для пациенток 1-й группы.	С. 102
10.	Рисунок 10 – Квадраты расстояния Махаланобиса для 1-й и 2-й групп.	С. 102
11.	Рисунок 11 – Схема взаимной близости (удаленности) групп 1 и 2 по квадрату расстояния Махаланобиса.	С. 103
12.	Таблица 1 – Концентрация нистатина и натамицина в серийных разведениях (мг/мл)	С. 44
13.	Таблица 2 – Распределение пациенток по группам в зависимости от проводимой терапии.	С. 47

14. Таблица 3 – Грибы *Candidaspp.*, выделенные из влагалища у женщин с ХРВВК. С. 49
15. Таблица 4 – Грибы *Candidaspp.*, выделенные из кишечника у женщин с ХРВВК. С. 50
16. Таблица 5 – Микробиота кишечника у женщин с ХРВВК. С. 51
17. Таблица 6 – Грибы *Candida spp.*, выделенные из влагалища у женщин с ХРВВК. С. 51
18. Таблица 7 – Количество лейкоцитов в отделяемом влагалища у женщин с ХРВВК в зависимости от вида *Candida spp.*(абс./%) С. 53
19. Таблица 8 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища у женщин (n = 150) с ХРВВК (абс./%) С. 55
20. Таблица 9 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из кишечника, у женщин (n = 68) с ХРВВК (абс./%) С. 56
21. Таблица 10 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, у женщин (n = 50) с ХРВВК в сочетании с КДК (абс./%) С. 57
22. Таблица 11 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из кишечника, у женщин (n = 50) с ХРВВК в сочетании с КДК 1-й группы (абс./%) С. 57
23. Таблица 12 – Чувствительность грибов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, у женщин (n = 100) с ХРВВК, протекающего без КДК (абс./%) С. 58
24. Таблица 13 – Чувствительность культур *Candidaspp.* (n = 200), выделенных из влагалища и кишечника, у женщин с ХРВВК к различным разведениям натамицина и нистатина (абс./%) С. 61
25. Таблица 14 – Чувствительность культур *Candida spp.* (n = 50), выделенных из влагалища, у женщин с ХРВВК в сочетании с КДК к различным разведениям натамицина и нистатина (абс./%). С. 63
26. Таблица 15 – Чувствительность культур *Candida spp.* (n = 50),

- выделенных из кишечника, у женщин с ХРВВК в сочетании с КДК к различным разведениям натамицина и нистатина (абс./%) С. 63
27. Таблица 16 – Чувствительность культур *Candida spp.* (n = 100), выделенных из влагалища, у женщин с ХРВВК протекающем без КДК к различным разведениям натамицина и нистатина (абс./%) . . . С. 64
28. Таблица 17 – Возраст женщин с ХРВВК в группах сравнения. С. 66
29. Таблица 18 – Продолжительность течения воспалительного процесса и количество обострений влагалищного кандидоза у женщин с ХРВВК. С. 66
30. Таблица 19 – Продолжительность субъективных симптомов со стороны кишечника у женщин 1-й группы (ХРВВК в сочетании с КДК) С. 67
31. Таблица 20 – Методы лечения предыдущих обострений воспалительного процесса у женщин с ХРВВК. С. 70
32. Таблица 21 – Заболевания внутренних органов и гинекологической сферы у женщин с ХРВВК. С. 71
33. Таблица 22 – Сравнительная характеристика факторов, способствующих хроническому течению воспалительного процесса у пациенток с ХРВВК. С. 73
34. Таблица 23 – Сравнительная характеристика влагалищных выделений у пациенток с ХРВВК в стадии обострения. С. 75
35. Таблица 24 – Сравнительная характеристика жалоб пациенток с ХРВВК, предъявляемых со стороны УГТ. С. 76
36. Таблица 25 – Изменения, выявленные со стороны кишечника у женщин с ХРВВК. С. 77
37. Таблица 26 – Объективные симптомы у женщин с ХРВВК. С. 80
38. Таблица 27 – Сравнительная характеристика состояния влагалища и шейки матки у женщин с ХРВВК. С. 82
39. Таблица 28 – Микроскопическое исследование отделяемого

	влагалища у женщин с ХРВБК.	С. 84
40.	Таблица 29 – Сравнительная характеристика субъективных симптомов до и после основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин с ХРВБК (2-я группа)	С. 87
41.	Таблица 30 – Объективные клинические проявления до и после лечения основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин с ХРВБК (2-я группа)	С. 89
42.	Таблица 31 – Микроскопическое исследование отделяемого влагалища после основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин ХРВБК (2-я группа)	С. 91
43.	Таблица 32 – Сравнительная характеристика субъективных симптомов до и после основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин с ХРВБК (1-я группа)	С. 92
44.	Таблица 33 – Объективные клинические проявления до и после лечения основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин с ХРВБК (1-я группа)	С. 93
45.	Таблица 34 – Микроскопическое исследование отделяемого влагалища после основного и поддерживающего курса терапии натамицином у женщин ХРВБК (1-ая группа)	С. 96
46.	Таблица 35 – Клинические проявления КДК до и после лечения у пациенток с ХРВБК 1-й группы.	С. 97
47.	Таблица 36 – Совокупность наиболее информативных составляющих для дискриминации женщин с ХРВБК до и после лечения (основного и поддерживающего курса) натамицином.	С. 99
48.	Таблица 37 – Эффективность поддерживающей терапии при ХРВБК у женщин.	С. 105