

В.Н.КУЗЬМИН, д.м.н., профессор, МГМСУ, Москва

КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

СИСТЕМНЫЙ ИЛИ ЛОКАЛЬНЫЙ ПОДХОД К АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Кандидозный вульвовагинит занимает второе место среди всех инфекций влагалища, составляя в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища 30—45%. В настоящее время существует большой выбор препаратов антимикотического действия, однако вопросы эффективности лечения решены не до конца. Это обусловлено высокой частотой заболевания, длительностью течения, частотой рецидивирования процесса, что часто приводит к необоснованному подходу к диагностике и лечению данного заболевания.

Ключевые слова: кандидоз, вульвовагинит, влагалище, антибиотики, лактобациллы, антимикотические препараты

Одной из наиболее распространенных причин обращения женщин за медицинской помощью является кандидозный вульвовагинит, занимающий второе место среди всех инфекций влагалища. В последние годы удельный вес этого заболевания в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища составляет 30—45% [14, 15].

Возбудителем кандидозного вульвовагинита являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, которые являются условно-патогенными микроорганизмами и могут находиться в качестве сапрофитов на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей. В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, но в подавляющем большинстве случаев (85—90%) возбудителем является *C. albicans* [6, 9]. Среди остальных видов *Candida* клиническое значение имеют *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi*, *C. pseudotropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae*.

Значительное увеличение случаев кандидозного вульвовагинита обусловлено действием ряда предрасполагающих факторов. Антибиотики широкого спектра действия подавляют не только патогенные бактерии, но и находящиеся во влагалище лактобациллы, являющиеся физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов (лактобациллы подавляют прикрепление *Candida* к клеткам эпителия и их размножение). В результате сдвига pH в щелочную среду влагалищного содержимого нарушается процесс самоочищения влагалища. Помимо этого грибы рода *Candida* обладают способностью использовать антибиотики в качестве источников питания. При этом создаются благоприятные условия для активного размножения *Candida* в половых органах женщины.

■ В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, но в подавляющем большинстве случаев (85—90%) возбудителем является *C. albicans*.

Предварительный диагноз можно поставить на основании признаков и симптомов вагинита, а основной диагноз — если во влажном препарате или окрашенном по Грамму мазке влагалищных выделений обнаружены дрожжеподобные грибы или псевдогрибы, а также если культуральное исследование или другие тесты указывают на наличие дрожжеподобных грибов. Кандидозный вульвовагинит ассоциируется с нормальным pH влагалища (< 4,5). Использование 10%

КОН во влажном препарате улучшает распознавание дрожжей и мицелия, т.к. обработка разрушает клеточный детрит и способствует лучшей визуализации мазка. При отсутствии симптомов идентификация *Candida* не является показанием для лечения, т.к. примерно у 10—20% женщин *Candida* и другие дрожжеподобные грибы являются нормаль-

ными обитателями влагалища. Если вульвовагинальный кандидоз (ВБК) обнаруживается у женщины вместе с другими ЗППП, то необходимо провести лечение этих инфекций. У некоторых женщин с бессимптомной колонизацией *Candida albicans* ВБК может провоцировать прием антибиотиков.

В настоящее время существует большой выбор препаратов антимикотического действия, однако вопросы эффективности лечения решены не до конца. Это обусловлено высокой частотой заболевания, длительностью течения, частотой рецидивирования процесса, что часто приводит к необоснованному подходу к диагностике и лечению данного заболевания. Таким образом, необходима доработка старых и разработка новых схем лечения кандидозного вульвовагинита с использованием антимикотических препаратов.

Терапия кандидозного вульвовагинита зависит от клинической формы заболевания, поэтому основной целью назначения препаратов, обладающих адекватным спектром действия, является одновременное воздействие непосредственно на возбудитель и возможные системные резервуары дрожжеподобных грибов для эрадикации возбудителя и предотвращения возможных рецидивов.

Легкие формы кандидозного вульвовагинита достаточно эффективно лечатся местными антимикотическими препаратами, при применении которых отмечается улучшение данных микроскопии отделяемого влагалища и цервикального канала (снижение лейкоцитоза, уменьшение количества кокковой и бактериальной флоры, исчезновение грибов) у 93,3% пациенток [2, 8].

Эффективное лечение неосложненного ВВК обеспечивается короткими курсами (однократно или в течение 1–3 дней) препаратов для местного применения. Применяемые местно азоловые препараты эффективнее, чем нистатин. Лечение азолами приводит к исчезновению симптомов и микробиологическому излечению в 80–90% случаев [12, 14].

После завершения курса лечения эрадикация микроорганов может быть неполной, несмотря на отрицательные результаты культурального исследования. Это может привести к возникновению рецидивов, причем этиологическую роль в их развитии обычно играет тот же штамм.

Следует учитывать, что в период развития клинических проявлений кандидозного вульвовагинита показатели candidной колонизации кишечника оказываются достоверно выше. Для эрадикации кишечного резервуара используют неабсорбируемые пероральные антимикотики.

Рецидивирующий ВВК диагностируется в случае, если у женщины возникает 4 и более эпизодов с симптомами в год. РВВК поражается менее 5% женщин [5, 13]. Патогенез данного заболевания изучен плохо, поэтому у большинства женщин не выявляются предрасполагающие факторы. Выделение чистой культуры из влагалища необходимо не только для подтвержде-

ния диагноза, но и для идентификации необычных видов грибов, например *Candida glabrata* (этот вид псевдогифы и гифы плохо распознается при микроскопии). *Candida glabrata* и другие виды *Candida* (кроме *Candida albicans*) выявляются у 10–20% пациенток с РВВК. Назначение соответствующей противогрибковой терапии не так эффективно, как при инфекциях, вызванных *Candida albicans* [11, 13].

Эпизоды РВВК, вызванные *Candida albicans*, хорошо лечатся азолами, применяемыми короткими курсами местно или перорально. Однако для осуществления клинического и микробиологического контроля первоначально рекомендуется применять более длительную интенсивную схему (местную терапию в течение 7–14 дней или 150 мг флуконазола перорально с повторным приемом этой дозы через 72 часа) до достижения микробиологической ремиссии, а затем продолжить поддерживающее лечение [16].

В последнее время для лечения ВВК в клинической практике наиболее часто используются препараты, содержащие высокоэффективный и безопасный антимикотик итраконазол, относящийся к группе триазолов. Итраконазол — синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия. Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов. Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дрожжевых грибов *Candida* spp. (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatidis*). Одна капсула препарата содержит

Классификация препаратов, применяемых для лечения кандидозного вульвовагинита в зависимости от механизма действия

ДЕЙСТВИЕ НА МЕМБРАНУ КЛЕТОК

**Ингибиторы
β-глюкан-синтетазы**
каспофунгин,
микафунгин

ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аналоги пиримидина
(ингибиторы
тимидилат синтетазы)

**Митотические
ингибиторы**
гризеофульвин

ИНГИБИТОРЫ ЭРГОСТЕРОЛА

Азолы (ингибиторы ланостерол 14-альфа-деметилазы)

Имидазолы
Местные:
бифоназол,
клотримазол,
эконазол,
фентиконазол,
кетоназол,
изоконазол,
миконазол,
оксиконазол,
сертаконазол

Триазолы
Местные:
флуконазол.

Системные:
флуконазол,
итраконазол,
позаконазол,
вориконазол

Бензимидазолы

Полиены (связывающие
эргостерол)
Местные:
натамицин,
нистатин.

Системные:
амфотерицин В

Аллиламины
(ингибиторы сквален
монооксигеназы)
Местные:
аморолфин,
бутенафин
тербинафин

100 мг итраконазола. Эффективность лечения итраконазолом оценивается через 2–4 недели после прекращения терапии.

Преимуществами системных противогрибковых препаратов является их распределение во многие органы и ткани и, как следствие, воздействие на возбудителя при любой локализации патологического процесса. Это свойство максимально выражено у итраконазола.

При пероральном применении максимальная биодоступность итраконазола отмечается при приеме капсул сразу же после плотной еды. Стах в плазме достигается в течение 3–4 часов после приема внутрь. Выведение из плазмы является двухфазным с конечным $T_{1/2}$ 1–1,5 дня. При длительном приеме равновесная концентрация достигается в течение 1–2 недель. Равновесная концентрация итраконазола в плазме через 3–4 часа после приема препарата составляет 0,4 мкг/мл (100 мг 1 раз в сутки), 1,1 мкг/мл (200 мг 1 раз в сутки) и 2,0 мкг/мл (200 мг 2 раза в сутки). Итраконазол на 99,8% связывается белками плазмы. Накопление препарата в кератиновых тканях, особенно в коже, примерно в 4 раза превышает таковое в плазме, а скорость выведения зависит от скорости регенерации эпидермиса. Итраконазол хорошо проникает в ткани, подверженные грибковым поражениям. Концентрация препарата в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и мышцах в 2–3 раза превышает уровень в плазме крови. После окончания 3-дневного курса лечения в дозе 200 мг/сут и в течение 3 дней после однодневного курса (200 мг 2 раза в сутки) в течение 2 дней в тканях влагалища сохраняется терапевтическая концентрация итраконазола.

При урогенитальном кандидозе итраконазол назначают внутрь сразу после приема пищи (капсулы проглатываются целиком) по 200 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Для снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза в некоторых случаях препарат может быть использован в дозе 200 мг 1 раз в месяц.

Поддерживающая терапия назначается на основании фармакологических характеристик препарата и способов применения. Рекомендованные препараты включают клотримазол (500 мг, вагинальные свечи 1 раз в неделю), кетоконазол (100 мг 1 раз в день), флуконазол (150 мг 1 раз в неделю), интраконазол (400 мг 1 раз в месяц или 100 мг 1 раз в день).

При РВБК эффективна супрессивная поддерживающая противогрибковая терапия. Однако у 30–40% женщин при прекращении поддерживающей терапии возникали рецидивы [5, 13].

При тяжелом вульвовагините (распространенная эритема вульвы, отек, эксфолиация и образование трещин) короткие курсы местной или пероральной терапии менее эффективны. Рекомендуется назначать местно азолы или 150 мг флуконазола в виде 2 последовательных доз (второй прием через 72 часа после первого).

ВБК, вызванный не *Candida albicans*. Оптимального режима лечения ВБК, вызванного не *Candida albicans*, нет. В

■ Для эрадикации кишечного резервуара используют неабсорбируемые пероральные антимикотики.

качестве препаратов первого выбора рекомендуется продолжительная терапия (7–14 дней) азолами, кроме флуконазола. При возникновении рецидивов рекомендуется применять борную кислоту 600 мг в желатиновых капсулах внутрь во влагалище 1 раз в день в течение 2 недель. Клиническая и микологическая эффективность этого метода 70%. Если рецидивы ВБК, вызванного не *Candida albicans*, продолжают, то в качестве поддерживающей терапии назначают нистатин 100 000 ЕД в виде вагинальных свеч 1 раз в день.

У женщин с хроническими состояниями (неконтролируемый диабет, лечение кортикостероидами) ВБК хуже поддается терапии короткими курсами. Рекомендуется направить усилия на улучшение общего состояния пациентки и назначить антимикотики более продолжительными курсами (7–14 дней).

Таким образом, общей рекомендацией по лечению осложненных форм кандидозного вульвовагинита является удлинение терапевтической схемы (при использовании местных форм продолжительность лечения возрастает вдвое, что снижает комплаенс лечения, а при использовании препаратов для системного воздействия рекомендуется повторный прием той же дозы через неделю при однократном назначении).

Основным предрасполагающим фактором развития кандидозного вульвовагинита является беременность, поэтому особую проблему представляет его лечение при этом состоянии. Главным требованием в этой ситуации является безопасность лечения. По данным различных авторов, при беременности не установлена необходимость в более продолжительных курсах лечения, поэтому для лечения используют только препараты (азолы) для местного применения в течение 7 дней.

Частота колонизации влагалища *Candida albicans* у ВИЧ-инфицированных женщин выше, чем у серонегативных, имеющих те же демографические характеристики и относящихся к группе с высоким поведенческим риском. Эта частота колонизации коррелирует со степенью иммуносупрессии. Симптоматический ВБК чаще возникает у серопозитивных женщин и также коррелирует со степенью иммуносупрессии. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных женщин прием системных азоловых препаратов ассоциируется с выделением из влагалища других видов *Candida*, не *Candida albicans*. Поэтому женщин с ВИЧ-инфекцией и острым кандидозом следует лечить так же, как и женщин без ВИЧ-инфекции. Хотя длительная профилактическая терапия флуконазолом в дозе 200 мг 1 раз в неделю оказалась эффективной и уменьшила степень колонизации влагалища *Candida albicans* и проявление симптомов ВБК, применение этой схемы у ВИЧ-инфицированных женщин для рутинной первичной профилактики при отсутствии РВБК не рекомендуется. Учитывая частоту РВБК среди иммунокомпроментированных женщин, его наличие не может служить сигналом к тестированию на ВИЧ.

Традиционное интравагинальное лечение нередко оказывается нерегулярным и сопровождается такими побочными

эффектами, как раздражение и чувство жжения во влагалище, учащенное мочеиспускание. Этим обусловлена плохая приверженность лечения.

Трудности в лечении кандидозного вульвовагинита связаны с тем, что кандидоз представляет собой не заболевание, передающееся половым путем, а маркер неблагополучия в организме женщин, что обуславливает проведение коррекции состояний, приводящих к развитию кандидоза.

В заключение следует отметить, что на современном этапе развития схем и методик лечения кандидозного вульвовагинита необходимо использовать эффективные и безопасные препараты, носящие комплексный характер, и учитывать все клинические признаки и наличие сопутствующих инфекций, что позволит снизить частоту и рецидивы данного инфекционного заболевания и повысить уровень здоровья женщин в популяции.



ЛИТЕРАТУРА

1. Желтикова Т.М., Глушакова А.М. Оценка фунгицидной активности различных системных антимикотиков in vitro // Медицинский совет. 2010, №3—4. С. 32—37.
2. Кузьмин В.Н. Проблема кандидозного вульвовагинита у женщин и современные подходы к его лечению // Акушерство и гинекология. 2010, №1. С. 50—52.
3. Кузьмин В.Н. Практические аспекты лечения неспецифических и кандидозных вульвовагинитов у женщин во время беременности // Гинекология. 2009, №2. С. 12—15.
4. Кузьмин В.Н. Новые подходы к лечению кандидозного вульвовагинита // Гинекология, Т. 10, №1, 2008. С. 14—18.
5. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В. Хронический рецидивирующий кандидоз гениталий у женщин: особенности клиники, диагностики и лечения // Гинекология, Т. 11, №6, 2009. С. 41—45.
6. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция) // Гинекология. 2001, №6, Т. 3, С. 201—205.
7. Серов В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения // Фарматека. 2006, 2.
8. Achkar J.M., Fries B.C. Candida infections of the genitourinary tract // Clinical microbiology reviews, Apr, 2010, p. 253-273.
9. Mendling W. Vaginoze, vaginitis, zervizitis and salpingitis // Springer, 2006, 252 p.
10. Papas P.G., Kauffman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by Infectious Diseases Society of America // Clinical Infectious Diseases, 2009, 48, p. 503-535.
11. Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J.S. Guideline on the management of vaginal discharge // European IUSTI/ WHO 2011.
12. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis advances in pathogenesis and treatment // 3rd Trend in Medical Mycology Turin, 2007.
13. Vulvovaginal candidiasis // Sexually Transmitted Disease, Treatment Guidelines 2010, vol. 59, p. 61-63.
14. Vaginitis. ACOG Practice Bulletin. Clinical management for obstetrician-gynecologists // Obstetrics and Gynecology, 2006, 72, p. 1195—1206.
15. Workowski Kimberly A., Levine William C., Wasserheit Judith N. U.S. Centers for Disease Control and prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: an opportunity to unify clinical and public health practice // Ann.Intern. Med, 2002, Aug 20, 137 (4), p. 255—262.



EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER

ENDORSED
CONFERENCE

XVII Ежегодный
Российский Конгресс

Гепатология
Сегодня

www.RSLs.ru

19-21 марта
2012 г

Место проведения:
г. Москва, 1-й Зачатьевский пер.,
д. 4, зал Инфо Пространство.