

© О. Л. Молчанов

ЛЕЧЕНИЕ МИКОТИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

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

УДК: 618.15/16-002-085

■ **Актуальной проблемой акушерско-гинекологической науки является лечение и профилактика инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища, в том числе микотического вульвовагинита. В обзоре рассматриваются вопросы биологии грибов в контексте микрэкосистемы влагалища, эффективность использования антимикотических препаратов.**

■ **Ключевые слова:** микотический вульвовагинит; антимикотики; инфекции влагалища; акушерство и гинекология.

Заболеваемость микотическим вульвовагинитом занимает ведущее место в структуре инфекционно-воспалительной и дисбиотической патологии влагалища и не имеет тенденции к значительному снижению [1, 5].

По данным ВОЗ, пятая часть населения Земли страдает тем или иным грибковым заболеванием. Общая заболеваемость микозами трудно поддается точной оценке, так как до сих пор они не относятся к категории заболеваний, подлежащих строгому учету.

До 45% обращений по поводу инфекционной патологии нижнего отдела женской репродуктивной системы приходится именно на долю кандидозного вульвовагинита.

Считается, что увеличение частоты кандидозного вульвовагинита в популяционной заболеваемости связано с рядом причин. Ими являются: использование антибактериальных препаратов, кортикостероидов, оральных контрацептивов. Лучевая терапия, эндокринные заболевания, гиперчувствительность к прогестерону, относительная и абсолютная гиперэстрогения, беременность, иммунодефицитные состояния и ряд других причин также способствуют манифестации микозов.

В социуме отношение к микозам неоднозначное. С одной стороны, очевидно, что заболевание доставляет значительные неудобства пациентам и их необходимо лечить, с другой — рецидивирующее и хроническое течение формирует мнение, что процесс неизлечим и является своеобразным «нормальным» состоянием отдельно взятого индивидуума [4].

В подавляющем большинстве случаев микозы действительно не угрожают жизни, но очевидно, что ухудшение показателей качества жизни, рецидивы заболевания являются причиной формирования психосоматозов и трудноразрешимых внутрисемейных проблем. Все это заставляет отнести к данной категории патологии с повышенным вниманием.

С позиций акушерско-гинекологической науки особое внимание отводится вульвовагинальному кандидозу у беременных. Частота возникновения данной патологии у данной категории в 2–3 раза превышает таковые у небеременных. Наличие молочницы влагалища создает большой риск инфицирования плода и новорожденного ребенка. Примерно у 20% новорожденных от инфицированных матерей развивается молочница полости рта. При этом высока вероятность инфекционного поражения других отделов желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время насчитывается более 150 видов грибов, относящихся к роду *Candida*.

Данные микроорганизмы являются условно-патогенными возбудителями, они широко распространены в окружающей среде, нередко являются сапрофитами слизистых оболочек (рта, кишечника, влагалища) и кожи здорового человека.

Возбудителем микотического вульвовагинита в подавляющем большинстве случаев является *Candida albicans*.

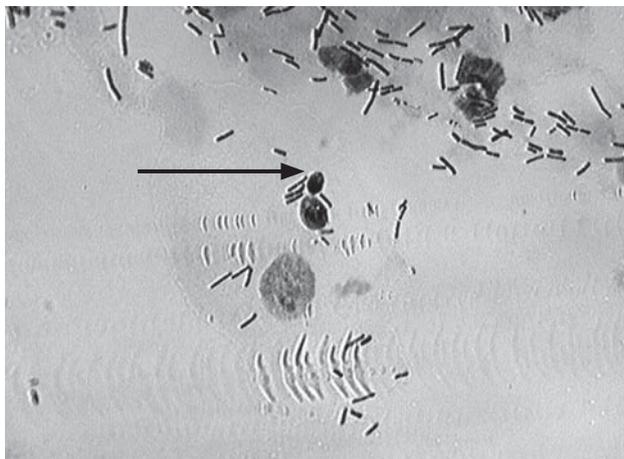


Рис. 1. Влагалищный мазок. Окраска метиленовым синим. Ув. $\times 900$. Кандиданосительство. Палочки по морфотипу, соответствующие лактобактериям. Отсутствуют признаки воспаления. Стрелкой указана спора гриба.

Реже по встречаемости, но с клинической точки зрения не менее важными являются *C. glabrata*, *C. torulopsis*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. crusei*, *C. pseudotropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae*.

Клетки гриба представлены образованиями круглой или овальной формы от 1,5 до 10 мкм. Клетка *C. albicans* имеет клеточную стенку, цитоплазму, богатую гликогеном, рибосомальный аппарат, ядро.

Дрожжеподобные грибы, за счет удлинения клеток, образуют псевдомицелий. В местах сочленения псевдомицелия могут отпочковываться бластоспоры. В ходе инвазии бластоспоры дрожжеподобных грибов, соответственно, трансформируются в псевдомицелий. Продуцируемые возбудителем факторы патогенности — ферменты разрушают белки слизи и способствуют проникновению возбудителя в ткань. Наряду с ферментами у *C. albicans* есть и другие факторы вирулентности, в том числе приводящие к локальной иммуносупрессии и аутоиммунной патологии. Связано это с тем, что кожа, слизистые оболочки пищевода и желудка, кишечника и влагалища, а также почки имеют общие антигены с *C. albicans* [2].

При длительной персистенции грибов инфекционный процесс, как правило, локализован на поверхностных слоях эпителия влагалища. Существует своеобразный паритет между организмом и грибами.

Грибы рода *Candida* могут входить в состав микрофлоры влагалища здоровой женщины и не вызывать специфических клинических проявлений соответствующего вульвовагинита. Микробиологически кандиданосительство характеризуется присутствием в мазке единичных спор грибов и может рассматриваться как вариант нор-

мы. Нарушение равновесия приводит к обострению заболевания (рис. 1).

До настоящего времени не ясно, насколько применимо к кандидозному вульвовагиниту понятие «пути заражения». Распространенность дрожжеподобных грибов чрезвычайно высока, и они постоянно попадают в половые пути женщины из кишечника, при контакте с экзогенными источниками инфекции, через бытовые предметы. Заражение возможно при половых контактах, однако этот путь инфицирования более значим при рецидивирующем течении микотического вульвовагинита, когда имеет место сенсibilизация к грибам.

При определении картины патологического процесса необходимо учитывать предрасполагающие факторы.

Одним из таковых являются антибиотики. Антибактериальные препараты и местные поливалентные антисептики способны подавлять не только патогенные микроорганизмы, но и представителей нормальной микрофлоры. По этой причине на фоне антибактериальной терапии часто возникает обострение воспалительного процесса во влагалище, вызванного грибами. Данный факт объясняется тем, что нормальная кислотофильная микрофлора вырабатывает бактерицины, вещества, способные тормозить рост грибов и их адгезию к клеткам эпителия влагалища. Изменение нормального микробиологического пейзажа может стать причиной развития двух состояний: микотического вульвовагинита и бактериального вагиноза. При условиях, способствующих формированию БВ, грибы, как правило, находятся в латентном состоянии. Объясняется это тем, что гиперколонизированная микрофлора вступает с грибами в конкурентные взаимоотношения за пищевые субстраты, что не позволяет активизироваться процессам вегетации (рис. 2) [3].

Практическим врачам хорошо известен факт обострения кандидоза, развивающегося при терапии бактериального вагиноза, когда относительно стабильное, ориентированное на БВ, состояние микроекосистемы влагалища трансформируется в воспалительный статус, обусловленный микотической манифестацией.

Для развития кандидозного вульвовагинита необходимо, чтобы грибы получили доступ к поверхности слизистой оболочки, а именно адгезировались к соответствующим сайтам эпителиальных клеток влагалища при помощи рецепторного аппарата. Из всех видов *Candida* наибольшей адгезивной способностью обладает *C. albicans*. Именно этим можно объяснить столь высокую распространенность данного вида грибов в этиологическом спектре. Оптимальным для адгезии

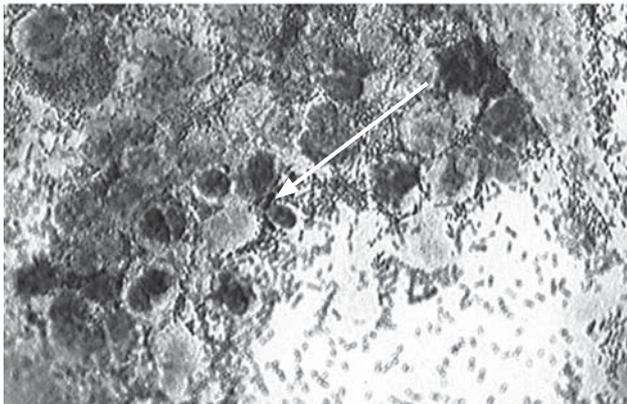


Рис. 2. Влагилищный мазок. Окраска метиленовым синим. Ув. $\times 900$. Бактериальный вагиноз. Полиморфная микрофлора. Воспалительный тип мазка определяется присутствием грибов. Стрелкой указаны споры грибов.

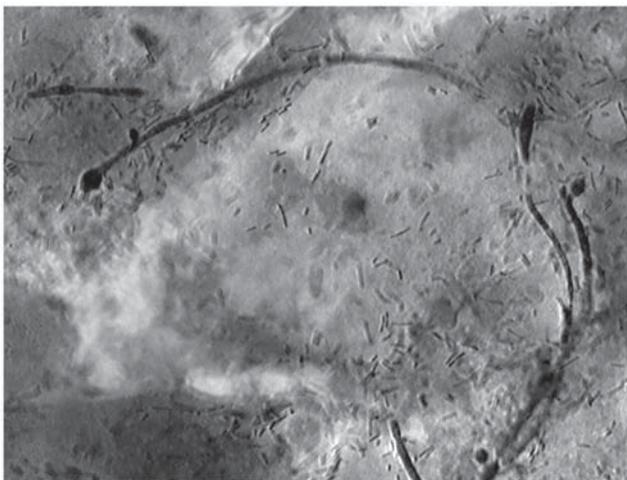


Рис. 3. Влагилищный мазок. Окраска метиленовым синим. Ув. $\times 900$. Микотический вагинит. Палочки по морфотипу, соответствующие лактобактериям. Вуаль слизи, слабо контрастирующиеся ядра клеток воспаления. Нити псевдомицелия гриба.

клеток *Candida* является температура 37°C и pH 6,0–6,5. Тем не менее кислотный диапазон возбудителя широк — от 2,0 до 8,0, а комнатная температура не является губительной для грибов.

Учитывая тот факт, что взаимоотношения с другими представителями микрофлоры влагалища в основном строятся на конкуренции за источник питания — гликоген клеток эпителия, — следует констатировать, что при нормоценозе присутствие грибов в микроэкосистеме влагалища далеко не всегда является основанием для назначения соответствующих лекарственных схем. Определяющим к проведению терапии является наличие симптомокомплекса микотического вульвовагинита.

Лечение микотического вульвовагинита

В связи с выраженной тенденцией к распространению вагинального кандидоза особую важность приобретает проблема его лечения.

По причине того, что *C. albicans* могут входить в состав нормальной микрофлоры влагалища, конечной целью лечения вульвовагинального кандидоза является восстановление нормальных показателей микроэкологии влагалища, предотвращающих гиперколонизацию грибов.

В настоящее время различают три клинические формы вагинального кандидоза. Соответственно, используются разные препараты и схемы их применения.

При кандиданосительстве характерные жалобы больных и клиническая картина заболевания отсутствуют, однако при микроскопии влагилищного мазка обнаруживаются единичные споры дрожжеподобных грибов. В популяции кандиданосительство обнаружено у 5% обследованных женщин. Лечение не требуется. Однако следует учитывать возможность манифестации инфекции при инструментальных и хирургических вмешательствах, абортах и др. При кандиданосительстве отсутствуют клинические проявления заболевания, на фоне доминирования лактобацилл дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл).

Острая форма ВК характеризуется характерной клинической картиной воспаления: гиперемией, отеком, нарушением целостности кожных покровов. Грибы выступают в роли моновозбудителя. При этом в вагинальном микробиоценозе в высоком титре присутствуют грибы *Candida* (более 10^4 КОЕ/мл), сохранен высокий титр лактобацилл (рис. 3).

Процесс требует в основном этиотропного лечения. Обычно бывает достаточно применения антимикотических средств местного действия. При выраженных клинических симптомах заболевания целесообразна комбинированная терапия антимикотиками системного и местного действия. Как вариант терапии возможно сочетанное или моно-использование препаратов системного действия (итраконазол по 200 мг/сутки в течение 3 дней, флуконазол 150 мг двукратно с интервалом в 72 часа, или по 50 мг ежедневно в течение 6 дней). Эффективность лечения острой формы ВК определяется купированием симптомов заболевания и отрицательным результатом бактериологического исследования через 7–14 дней после окончания лечения.

Достаточно хорошо изучена эффективность и безопасность применения следующих режимов назначения антимикотических препаратов:

- клотримазол вагинальные таблетки 100 мг (1 таблетка) в течение 14 дней, 1% крем тонким слоем в виде аппликаций перивульварно 2 раза в сутки 14 дней;

- нистатин вагинальные таблетки 250 000–500 000 ЕД ежедневно в течение 7–14 дней, крем 2 раза в сутки в течение 14–21 дня, пероральный прием препарата 250 000–500 000 ЕД каждые 6–8 часов в течение 10 дней;
- натамицин вагинальные свечи 100 мг (1 свеча) в течение 10 дней на ночь, крем тонким слоем в виде аппликаций 14 дней, кишечнорастворимые таблетки по 0,1 г 4 раза в сутки 5–10 дней;
- кетоконазол вагинальные свечи 400 мг в течение 5–10 дней в сочетании с системным приемом препарата в дозе 400 мг/сутки в течение 5 дней;
- миконазол вагинальные свечи 100 мг на ночь 10 дней;
- омоконазол вагинальные свечи 300 мг на ночь 6 дней;
- итраконазол внутрь 200 мг/сутки в течение 6 дней в сочетании с местным применением антисептиков в свечах.

Хроническая форма ВК характеризуется длительностью заболевания более 2 месяцев и часто осложняется тканевой атрофией. Лечение должно быть комплексным, этиопатогенетическим, поскольку хронический рецидивирующий кандидоз как синдром развивается на фоне дефектов иммунитета, сенсibilизации к антигенам гриба или устойчивости возбудителя к антимикотикам.

Перед определением курса терапии целесообразно провести посев отделяемого из влагалища для определения вида гриба и его чувствительности к препаратам.

Терапевтическая схема должна включать локальное и системное назначение родственных по действию препаратов, при этом длительность курса принято увеличивать вдвое. В последующем, для предотвращения рецидивов заболевания назначаются перименструальные профилактические курсы на 6 месяцев:

- флуконазол 150 мг однократно в 1-й день менструации — 6 менструальных циклов или 100 мг внутрь 1 раз в неделю — до 6 месяцев;
- итраконазол 200 мг однократно в 1-й день менструального цикла — 6 месяцев.

Эффективность от лечения определяется на основании результатов клинико-лабораторного контроля в течение 3 менструальных циклов после курсов базисной и противорецидивной перименструальной терапии.

В настоящее время арсенал противогрибковых препаратов представлен соединениями различных классов. Они отличаются по степени активности и могут использоваться как системно, так и в виде местных лекарственных форм.

Большинство препаратов обладают фунгистатическим действием, т. е. приостанавливают ко-

лонизацию грибов, за счет чего колонии возбудителя со временем погибают. Важным является тот факт, что использование данных препаратов часто связано с возможностью развития устойчивости у возбудителей.

В зависимости от химической структуры активных веществ выделяют следующие группы.

- Препараты полиенового ряда: нистатин, леворин, амфотерицин В. Полиены, в зависимости от концентрации, оказывают фунгистатическое и фунгицидное действие. Эффект обусловлен способностью препарата связываться с эргостеролом клеточной мембраны гриба, нарушая ее целостность.
- Препараты имидазолового ряда: кетоконазол, клотримазол, миконазол, бутаконазол используются преимущественно местно в виде свечей или крема. Механизм действия основывается на блокировке синтеза эргостерола из ланостерола в клеточной мембране гриба, что обеспечивает лизис. Препараты обладают активностью в отношении ряда грамположительных бактерий.
- Препараты триазолового ряда: флуконазол, итраконазол. Предназначены для системной антимикотической терапии. Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом. Они угнетают синтез стеролов мембраны грибов, связывает группу гемзависимого от цитохрома Р-450 фермента ланостерол-14-диметилазы грибковой клетки, нарушая синтез фекостерола, эпистерола и соответственно эргостерола, в результате чего ингибируется рост грибов.
- Прочие: гризеофульвин, нитрофунгин, декамин, препараты йода и другие.

Для того чтобы ингибиторы синтеза эргостерола оказали свое действие, необходимо их проникновение и накопление в достаточной концентрации внутри грибковой клетки, а также связывание с микросомальной фракцией фермента-мишени.

Из перспективных местных препаратов нового поколения следует отметить сертаконазол-производное бензотиофена и имидазола, выпускаемого в виде вагинальных суппозиториях. По механизму действия сертаконазол оказывает не только фунгистатическое, но и фунгицидное воздействие на возбудителя. Подобное действие обусловлено наличием в структуре традиционного для имидазолов азолового кольца и принципиально нового соединения — бензотиофена, вызывающего разрыв плазматической мембраны грибковой клетки и соответственно оказывающего фунгицидное действие. Благодаря такому двойному механизму минимизируется риск развития рецидивов.

Антимикотические средства, применяемые для лечения вагинального кандидоза, должны от-

вечать следующим требованиям: обладать низкой токсичностью и высокой эффективностью, хорошо переноситься пациентом, эффективно воздействовать на возбудителя и быть удобными в использовании [7].

К сожалению, применение ряда противогрибковых препаратов ограничивается именно из-за выраженных побочных эффектов. Например, многие препараты группы имидазолов способны нарушать функции печени, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, вызывать дисменорею, гипокалиемию, отеки и др.

По этой причине схемы терапии микозов, особенно применение системных препаратов, должны дополняться гепатопротекторами и средствами детоксикационной и общеукрепляющей направленности.

Обычно диагноз кандидозного вульвовагинита устанавливается достаточно легко, и большая часть пациенток избавляется от недуга достаточно быстро, используя местные лекарственные формы препаратов антимикотической направленности. Однако у каждой четвертой пациентки возникают рецидивы приблизительно в течение 1–3 месяцев после окончания лечения. В дальнейшем кандидоз приобретает хронический характер. Данное осложненное течение заболевания требует особого подхода к терапии.

В последнее время широкое применение в лечении кандидозного вульвовагинита нашел препарат флуконазол, относящийся к классу триазольных соединений [8].

Флуконазол — ингибитор синтеза стеролов в клетке гриба. Показания к назначению: криптококкоз, кандидоз слизистых оболочек, генитальный кандидоз, генерализованный кандидоз, микозы кожи, глубокие эндемические микозы. Мало эффективен по отношению к *C. krusei* и *C. glabrata* [6].

При острой форме заболевания в качестве рекомендуемого режима приема позиционируется однократный прием капсулы, содержащей 150 мг препарата. Нами исследовалась сравнительная эффективность препаратов, содержащих флуконазол, в вышеуказанной дозировке с интервалом в 72 часа. Оказалось, что эффективным является двукратный прием препарата.

Известно, что резервуаром грибов является дистальный отдел толстого кишечника. Учитывая тот факт, что флуконазол практически весь всасывается в тонком кишечнике, становится очевидным, что не происходит достаточной санации толстой кишки. С этих позиций целесообразно назначение препаратов, сохраняющих достаточную активность и в дистальных отделах пищеварительного тракта. Таковыми являются нистатин, натамицин и итраконазол. Важным является то,

что к итраконазолу чувствительны многие представители грибов группы «не-кандида», которые чувствительны и к флуконазолу, но только в больших дозировках и при более длительных курсах терапии. Установлено, что *C. krusei* генетически устойчива к флуконазолу, а *C. glabrata* элиминируется только при дозировках, соответствующих 400–800 мг в сутки [9, 10, 11].

При наличии экстрагенитальных микотических поражений целесообразно использование препаратов, частично всасывающихся в кишечнике и способных оказывать системное действие. К таковым, бесспорно, относится системный антимикотик итраконазол.

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

1. Обнаружение спор грибов при микроскопии влажной мазки не является основанием для назначения этиотропной терапии.
2. При микотическом вульвовагините показано использование итраконазола, фармакокинетика которого обеспечивает санацию влажной и кишечной полости гриба.

Литература

1. Генитальный кандидоз в структуре оппортунистических заболеваний влагалища, принципы лабораторной диагностики и значение мониторинга чувствительности грибов к антимикотикам / Анкирская А. С. [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 5. — С. 31–37.
2. Инфекции у беременных (диагностика, лечение и профилактика) / Савичева А. М. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002. — Т. LI, вып. 2. — С. 71–77.
3. Молчанов О. Л. Биологические и биохимические свойства влагалищной жидкости у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. д-ра. мед. наук. — СПб., 2000. — 256 с.
4. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза / Анкирская А. С. [и др.] // Вестник Российской ассоц. акуш.-гинекол. — 2000. — № 1. — С. 106–109.
5. Петерсен Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 352 с.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / ред. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. — М., 2002. — 380 с.
7. Прилепская В. Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза: клиническая лекция // Гинекология. — 2001. — Т. 6, № 3. — С. 201–205.
8. Рациональная фармакотерапия гинекологических заболеваний (информационно-методическое письмо по итогам Всеармейской научно-практической конференции акушеров-гинекологов 8–9 июня 2009 г.). — СПб.: ВМА, 2009. — 84 с.
9. Сравнительная оценка эффективности и переносимости препаратов, содержащих флуконазол, при лечении острого вульвовагинального кандидоза у небеременных

женщин репродуктивного возраста / Молчанов О. Л. [и др.] // Terra medica. — 2009. — №2. — С. 33–35.

10. Gardner S. E. The etiology and pathogenesis of vaginal candidosis: an update // Br. J. Clin. Bact. — 1992. — Vol. 46, N4. — P. 258–259.
11. Treatment of cronic recurrent vulvovaginal candidosis with fluconazole // Acush. Ginecol. — 2005. — Vol. 44, suppl. 2. — P. 17–20.

Статья представлена О. Н. Аржановой,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

TREATMENT OF MYCOTIC VULVOVAGINITIS

Molcyanov O. L.

■ **Summary:** Treatment and prophylactic of vaginal disbiosis and infections, including mycotic vulvovaginitis, is the actual problem of modern gynecology and obstetrics. In observe contemplate questions of fungies biology in context of vaginal microecosistem, antimycotic effectiveness.

■ **Key words:** nitrogmycotic vulvovaginitis; antimycotics; vaginal infections; gynecology and obstetrics.

■ Адреса авторов для переписки

Молчанов Олег Леонидович — д. м. н., с. н. с. НИЛ репродуктологии.
Военно-медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии.
Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 4.
E-mail: moleg700@rambler.ru

Molcyanov Oleg Leonidovich — MD, Senior scientific collaborator.
Military Medical Academy, Department of Obstetrics and Gynecology.
St. Petersburg, Klinicheskaya str., 4.
E-mail: moleg700@rambler.ru

ИТРАЗОЛ® (Итраконазол)



ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

- Максимально широкий спектр действия в отношении резистентных возбудителей (*C. krusei*, *C. glabrata*)
- Снижение риска развития рецидивов
- Хорошая переносимость



ЗАО «Вертекс» Россия, 199026,
Санкт-Петербург, В. О., 24-я Линия, д. 27А,
Тел./факс: +7 (812) 329-3042

РЕКЛАМА