

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

Новые подходы диагностики и лечения ВУЛЬВОВАГИНИТА У ЖЕНЩИН

Кандидозный вульвовагинит является наиболее распространенным инфекционным поражением слизистой вульвы и влагалища. За последние годы распространенность данного заболевания неуклонно растет, а его удельный вес в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища составляет 30—45%.

Ключевые слова: инфекция, вульвовагинит, кандидоз, антимикотики, иммуномодуляторы

В настоящее время среди всех инфекций влагалища кандидозный вульвовагинит занимает второе место и является одной из наиболее распространенных причин обращения женщин за медицинской помощью. Например, в США ежегодно регистрируется 13 млн случаев этого заболевания. Распространенность этой инфекции во время беременности достигает 40—46%, являясь одной из причин развития осложнений беременности. Часто кандидозный вульвовагинит диагностируют у женщин с различными эндокринными нарушениями.

Возбудителем кандидозного вульвовагинита являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, причем в 85—90% случаев возбудителем является *C. albicans*, а среди остальных видов *Candida* клиническое значение имеют *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi*, *C. pseudotropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae*. Грибы рода *Candida* — это условно-патогенные микроорганизмы, которые могут находиться на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей в качестве сапрофитов.

Значительное увеличение случаев заболевания кандидозным вульвовагинитом обусловлено действием предрасполагающих факторов. Например, при назначении антибиотиков широкого спектра действия необходимо учитывать, что они подавляют не только патогенные бактерии, но и находящиеся во влагалище лактобациллы, которые, подавляя прикрепление *Candida* к клеткам эпителия и их размножение, являются физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов. В результате сдвига pH влагалищного содержимого в щелочную среду нарушается процесс самоочищения влагалища. *Candida* также способны использовать антибиотики в качестве

источников питания. Таким образом, для активного размножения *Candida* в половых органах женщины создаются благоприятные условия.

У 40—46% женщин первый эпизод кандидозного вульвовагинита отмечается во время беременности. Такие высокие показатели обусловлены изменениями гормонального баланса во время беременности, причем наибольшая степень колонизации отмечается в последнем триместре и у первородящих.

Вирулентность *C. albicans* увеличивается в условиях повышенной влажности (потливости). Поэтому ношение тесного синтетического нижнего белья, плотно облегающего тело, создающего микроклимат с повышенной влажностью и температурой, приводящего к мацерации рогового слоя кожи, способствует возникновению термостатных условий для развития местной микрофлоры, в том числе и кишечной, где среди грибов *C. albicans* составляет свыше 95%. Триггером развития реакции гиперчувствительности и предрасполагающим фактором к колонизации *Candida* является подмывание душем под напором, использование спреев, применение прокладок.

При отсутствии клинических признаков кандидозного вульвовагинита грибы рода *Candida* могут быть выделены из влагалища практически здоровых женщин (носительство). Под действием экзогенных или эндогенных факторов эти грибы становятся патогенными и вызывают заболевание.

В настоящее время, несмотря на наличие многочисленных исследований, остаются предметом для дискуссии способы заражения и пути передачи возбудителя при кандидозном вульвовагините. Дрожжеподобные грибы могут попадать в половые пути женщины из кишечника, при контакте с экзогенными источниками инфекции, через бытовые предметы. По некоторым данным при рецидивирующем кандидозном вульвовагините постоянным резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт. Если грибы вы-

севаются из влагалища, они почти всегда обнаруживаются и в фекалиях, причем у большинства женщин влагалищные и интестинальные штаммы идентичны.

Патогенез кандидозного вульвовагинита сложен и пока изучен недостаточно. Учитывая тот факт, что выделенные у больных кандидозным вульвовагинитом и у носителей штаммы *C. albicans* существенно не различаются по ряду биохимических характеристик, можно сделать вывод о ведущей роли состояния макроорганизма в развитии кандидозного вульвовагинита, а не свойств возбудителя. Триггером развития заболевания является снижение резистентности организма хозяина, а не изменение свойств грибов.

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы: адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки; колонизация грибами слизистой оболочки; инвазия в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов; проникновение в сосуды и гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

Различают три клинические формы кандидозного вульвовагинита: кандидоносительство; острая

форма кандидозного вульвовагинита и хронический (рецидивирующий) кандидозный вульвовагинит.

Для кандидоносительства характерно отсутствие симптомов заболевания, но при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища в небольшом количестве ($<10^4$ КОЕ/мл) присутствуют дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

У 15—20% небеременных женщин репродуктивного возраста отмечается бессимптомное носительство *Candida*.

Острая форма кандидозного вульвовагинита отличается ярко выраженной клинической картиной: гиперемия, отек, обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. При проведении микробиологического исследования в отделяемом влагалища наблюдаются дрожжеподобные грибы рода *Candida* в высоком титре ($>10^4$ КОЕ/мл). Длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 месяцев.

Для хронического кандидозного вульвовагинита характерна длительность заболевания более 2 месяцев. На коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофичности тканей.

Даже при получении отрицательных результатов культурального исследования после завершения курса лечения эрадикация микроорганизма может быть неполной. Это может привести к возникновению рецидивов, причем этиологическую роль в их развитии обычно играет тот же штамм. Если в течение 12 месяцев имеют место четыре или более обострения заболевания, ставят диагноз рецидивирующий кандидозный вульвовагинит.

Клинические проявления кандидоза зависят от характера предшествующих заболеваний, стадии патологического процесса, сопутствующей микробной флоры. Для генитального кандидоза характерны следующие клинические симптомы: обильные или умеренные творожистые выделения из влагалища, зуд и жжение в области наружных половых органов, усиление зуда во второй половине дня, во время сна, после водных процедур, полового акта, длительной ходьбы, во время менструации.

Диагностику кандидозного вульвовагинита необходимо проводить в комплексе. Диагностическая ценность микробиологических методов исследования (микроскопии мазков вагинального отделяемого и культурального метода исследования) достигает 95%, поэтому им, наряду с клиническими симптомами, принадлежит ведущая роль в диагностике данного заболевания.

Одним из наиболее доступных и простых методов диагностики является микроскопическое исследование, которое проводят в нативных и окрашенных по Граму препаратах.

Культуральный метод позволяет определить количество, родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антифунгальным препаратам, выявить характер и степень микробной обсемененности другими условно-патогенными бактериями.

В минимально короткие сроки с довольно высокой точностью выявить штаммы гриба при помощи готовых тест-систем с благоприятными средами для роста грибов позволяют методы экспресс-диагностики, которые применяют в последние годы. Использование экспресс-диагностики является перспективным, так как не занимает много времени и отличается простотой в использовании. Единственный недостаток заключается в том, что результаты тестов не позволяют судить о наличии сопутствующей флоры.

Определение титров антител к грибам рода *Candida* в сыворотке крови возможно при тяжелых, рецидивирующих формах кандидозного вульвовагинита, сопровождающихся нарушениями в иммунной системе. Но из-за высокой частоты ложноотрицательных и ложноположительных результатов этот метод исследования практически не применяется.

■ **Чаще всего кандидозный вульвовагинит возникает эндогенно, вследствие дисметаболических расстройств и дисфункции иммунной системы.**

Кольпоскопический метод диагностики не является специфическим, так как он выявляет изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса, но не позволяет определить этиологию заболевания.

В зависимости от концентрации дрожжеподобных грибов рода *Candida* и характера сопутствующей микрофлоры, выделяют три формы *Candida*-инфекции влагалища: бессимптомное носительство; истинный кандидоз (высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобацилл); сочетанная форма бактериального вагиноза с кандидозным вульвовагинитом (грибы вегетируют при подавляющем преобладании облигатных анаэробов). Данная нозологическая дифференциация целесообразна с точки зрения выбора рациональной этиотропной терапии.

Проблема лечения кандидозного вульвовагинита остается очень актуальной, несмотря на развитие фармакологической индустрии и огромный выбор антимикотических препаратов. Учитывая высокую частоту заболевания, длительное течение, а также частое рецидивирование процесса, можно предположить, что это обусловлено необоснованным подходом к диагностике и лечению данного заболевания. В связи с этим, важной задачей для исключения возможных рецидивов является необходимость разработки новых схем терапии кандидозного вульвовагинита с привлечением уже известных антимикотических препаратов, обладающих адекватным спектром действия, с одновременным воздействием непосредственно на возбудитель и на все возможные системные резервуары дрожжеподобных грибов.

Терапия кандидозного вульвовагинита зависит от клинической формы заболевания. Эрадикация возбудителя является основной целью лечения кандидозного вульвовагинита.

В настоящее время, в соответствии с классификацией Л.С.Стречунского (1994), для лечения кандидозного вульвовагинита применяют следующие основные противогрибковые препараты: полиенового ряда (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В); имидазолового ряда (кетоназол, омокотазол, клотримазол, миконазол, бифоназол); триазолового ряда (флуконазол, итраконазол) и пр. (гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин, декамин, препараты йода).

Протоколом CDC официально рекомендовано при лечении неосложненного кандидозного вульвовагинита в качестве локальной терапии использовать:

- бутконазол (2% крем 5 г интравагинально 3 дня);
- клотримазол (1% крем 5 г интравагинально 7–14 дней или 100 мг вагинальные таблетки 7 дней или 100 мг вагинальные таблетки — по 2 таблетки 3 дня);
- миконазол (2% крем 5 г интравагинально 7 дней или 100 мг вагинальные таблетки 7 дней, или 200

мг вагинальные таблетки 3 дня, или 1200 мг вагинальные таблетки 1 день);

- нистатин (100.000 Е вагинальные таблетки — 1 таблетка 14 дней);
- тиокотазол (6,5% 5 г интравагинально);
- терконазол (0,4% крем 5 г интравагинально 7 дней, или 0,8% крем 5 г интравагинально 3 дня, или 80 мг суппозитории 3 дня).

Обычно диагноз кандидозного вульвовагинита устанавливается достаточно легко, и большинство пациенток излечиваются благодаря местному применению противогрибковых препаратов. Но в связи с тем, что традиционное интравагинальное лечение нередко оказывается нерегулярным и оказывает такие побочные действия, как раздражение и чувство жжения во влагалище, учащенное мочеиспускание, отмечается плохая приверженность к лечению.

Женщины часто прекращают лечение сразу после исчезновения симптомов заболевания, тогда как эрадикация возбудителя не происходит. Однако необходимо учитывать, что показатели кандидной колонизации кишечника в период развития клинических проявлений кандидозного вульвовагинита оказываются достоверно выше. Для эрадикации кишечного резервуара могут быть использованы неабсорбируемые пероральные антимикотики.

При лечении осложненных форм кандидозного вульвовагинита общей рекомендацией является удлинение терапевтической схемы (при использовании местных форм продолжительность лечения возрастает вдвое, что снижает комплаенс лечения, при использовании препаратов для системного воздействия рекомендуется повторный прием той же дозы через неделю при однократном назначении и т. д.).

Для уменьшения вероятности развития рецидивов врач должен всегда применять системный подход к диагностике и лечению заболевания с воздействием одновременно не только на возбудитель, но и на все возможные резервуары дрожжеподобных грибов.

В связи с тем, что беременность является основным предрасполагающим фактором развития кандидозного вульвовагинита, особую проблему представляет его лечение при этом состоянии. Главным требованием является безопасность лечения, поэтому предпочтение следует отдавать местной терапии. По данным различных авторов, при беременности не установлена необходимость в более продолжительных курсах лечения.

Из всего арсенала антимикотиков, существующих на сегодняшний день, для лечения кандидозного вульвовагинита широко используются препараты, относящиеся к новому классу триазольных соединений и содержащие в своем составе флуконазол.

Флуконазол (дифлюкан) в дозе 150 мг высокоактивен в отношении *Candida albicans* и лишь около 3—5% штаммов *Candida albicans* резистентны к препарату или имеют промежуточную чувствительность. *Candida krusei* и отдельные штаммы *Candida glabrata* резистентны к флуконазолу.

Флуконазол угнетает синтез стеролов (важной составной части клеточной стенки гриба), оказывает высокоспецифичное действие на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома P450, в результате чего ингибируется рост грибов. Препарат хорошо всасывается после приема внутрь, его уровни в плазме (и относительная биодоступность) превышают 90% уровней в плазме при внутривенном введении. Через 0,5—1,5 ч после приема натощак концентрация в плазме достигает пика, причем она находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы. Период полувыведения флуконазола составляет около 30 ч. Через 2 ч после перорального приема 150 мг флуконазола его максимальная концентрация составляет 2,44—3,8 мг/л. Препарат хорошо растворяется в воде. Для флуконазола, в отличие от других противогрибковых препаратов группы азолов, характерна низкая степень связывания с протеинами плазмы крови (около 1,1%), поэтому его основное количество находится в свободном виде. Препарат хорошо проникает во все биологические жидкости организма, в ткани репродуктивной системы в количестве, сопоставимом с его содержанием в сыворотке крови.

■ Большие трудности в лечении кандидозного вульвовагинита связаны с тем, что кандидоз является не заболеванием, передающимся половым путем, а маркером неблагополучия в организме женщин, что обуславливает проведение коррекции состояний, приводящих к развитию кандидоза.

не только системных грибковых инфекций, но и кандидозного вульвовагинита. Выводится флуконазол в основном почками. С мочой в неизменном виде выводится примерно 80% введенной дозы. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. Флуконазол, в отличие от других антимикотических препаратов, избирательно действует на клетку гриба, не оказывает влияния на метаболизм гормонов, не изменяет концентрацию стероидов в крови женщин. Не обнаружено метаболитов флуконазола в периферической крови. В связи с длительным периодом полувыведения препарата из плазмы (30 ч), при вагинальном

кандидозе его можно назначать однократно. После однократного перорального приема 150 мг во влагалищном секрете создается терапевтическая концентрация, которая сохраняется достаточное количество времени, позволяя достичь терапевтического эффекта при кандидозном вульвовагините.

После двукратного применения флуконазола (одна доза 150 мг 1 раз в неделю, в течение 2 недель) эффективность лечения кандидозного вульвовагинита увеличивается примерно на 10—12% по сравнению с однократным приемом. Однако при осложненных формах кандидоза флуконазол следует назначать по 150 мг через 72 ч трехкратно. При рецидиве вагинального кандидоза рекомендуется прием капсул по 150 мг через 72 ч. При рецидивирующем кандидозе дифлюкан также применяют с профилактической целью по 150 мг в неделю или в месяц, в зависимости от частоты рецидивов. Капсулы дифлюкана назначают для профилактики кандидоза при проведении длительной антибиотикотерапии по 150 мг в неделю до окончания курса антибактериальной терапии.

Препарат хорошо переносится. В связи с тем, что возможный риск для плода превышает показания, нецелесообразно применение флуконазола у беременных и кормящих женщин для лечения кандидозного вульвовагинита.

Комбинированные препараты — это комплекс антибиотиков неомицина А, неомицина В и неомицина С, образующихся в результате жизнедеятельности лучистого грибка актиномицета *Streptomyces fradiae* или родственных ему микроорганизмов. К таким препаратам относится полижинакс, содержащий сульфат неомицина, сульфат полимиксина В и нистатина. Достоинством неомицина сульфата является широкий спектр бактерицидного действия на грамположительную и грамотрицательную флору (стафилококки, стрептококки, кишечную палочку, протей). Антибиотик легко растворим в воде, эффективен при местном применении, хорошо зарекомендовал себя при лечении гнойных заболеваний кожи, устойчивость к нему развивается медленно. Однако препарат не действует на грибы, вирусы, анаэробную флору. Сульфат полимиксина В — полипептидный антибиотик из группы полимиксинов, высокоэффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая синегнойную палочку. Препарат легко растворим в воде, практически не всасывается при местном применении. Устойчивость и повышенная чувствительность (сыпь, зуд) к полимиксину встречается редко. Препарат не действует на аэробную кокковую флору, анаэробы, большинство штаммов протей. Нистатин — антибиотик полиеновой группы, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces noersei*, активен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и аспергилл. Входящий в состав вспомога-

тельных веществ гель диметилполисилоксана оказывает обволакивающее, успокаивающее и противовоспалительное действие, способствует проникновению действующих веществ в вагинальные складки, обладает местным противовоспалительным и гипосенсибилизирующим эффектом. Полижинакс можно применять во время беременности, так как он практически не всасывается с поверхности слизистой оболочки и его системная токсичность не выражена. Показанием для применения полижинакса является неспецифический воспалительный процесс вульвы и влагалища с присоединением кандидоза или без него у женщин во время беременности, в послеродовом периоде, у гинекологических больных (по 1 капсуле в течение 6–12 дней). Учитывая спектр действия препарата полижинакс, мы провели клиническое исследование его эффективности при лечении цервиковагинитов, вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных женщин во II и III триместрах с последующей целью профилактики. Полижинакс применялся у 30 беременных со смешанными формами генитальных инфекций, доказанных бактериоскопическим и бактериологическим методами диагностики. Влагалищные капсулы препарата назначались в течение 12 дней ежедневно на ночь после туалета наружных половых органов. При применении полижинакса для лечения бактериального или бактериально-кандидозного вульвовагинита отмечалось исчезновение

зуда, жжения, уменьшение объема влагалищного отделяемого.

Таким образом, на современном этапе схемы лечения кандидозного вульвовагинита должны быть комплексными и учитывать тяжесть клинического течения, а также наличие сопутствующей инфекции. Это позволяет снизить частоту и рецидивы развития данного заболевания и повысить уровень здоровья женщин в популяции.



ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция). // Гинекология. 2001, №6, т. 3, с. 201–205.
2. Bingham J.S. What to do with the patient with recurrent vulvovaginal candidiasis. // Sex. Transm. Inf. 1999. 75. 225 – 227.
3. Granger S.E. The etiology and pathogenesis of vaginal candidosis: an update. // Br. J. Clin. Bact. 1992. V. 46. №4. 258–259.
4. Horowitz B. Mycotic vulvovaginitis: a broad overview. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1991. V. 165. №4. 1188–1192.
5. Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., Izumi K., Ito T. Penetration of Oral Fluconazole into Gynecological Tissues. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. Vol. 43. №1. 148–151.
6. Perry C. M., Whittington R. Fluconazole. // Drugs. 1995. Jun. 49(6). 984–1006.
7. Руководство по ИППП, CDC – 2006, с. 54–56.



ЖЕМЧУЖИНА
В ГИНЕКОЛОГИИ

ПОЛИЖИНАКС

8 капсул Санация половых путей
без нарушения биоценоза

12 капсул Оптимальный препарат
для инициальной терапии
вагинитов

- Мягкая вагинальная капсула Scherer:
 - Легко вводится даже при выраженном воспалении
 - Быстро растворяется, способствуя равномерному высвобождению активных веществ
- Облегчение симптомов вагинита на 2-3 день лечения
- Только местное действие
- Широкий спектр антимикробной активности
- Сохранение лактофлоры



innotech.ru

LABORATOIRE
INNOTECH
INTERNATIONAL

ГР№011762/01 от 11.09.2010