

Практические аспекты лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Л.В. Ткаченко, Н.Д. Углова, Н.И. Свиридова

Волгоградский Государственный
Медицинский Университет

В настоящее время, несмотря на большой арсенал антимикотических препаратов, проблема лечения вульвовагинального кандидоза (ВВК) не теряет своей актуальности. Учитывая высокую частоту заболевания, зачастую его хроническое и рецидивирующее течение, необходим обоснованный подход к лечению ВВК.

Вульвовагинальный кандидоз – одна из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью. Частота его за последние 10 лет почти удвоилась и составляет 30–45 % в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища [2, 3, 6].

По данным различных авторов от 70 до 80 % женщин репродуктивного возраста отмечают в течение жизни минимум один эпизод ВВК. До 20 % женщин являются бессимптомными носителями возбудителя. А от 5 до 7 % женщин планеты страдают рецидивирующим ВВК [5, 6].

Возбудители кандидоза – дрожжеподобные грибы рода *Candida* насчитывают более 180 видов. Наибольшее значение в возникновении заболевания имеет *C. albicans*, являясь его возбудителем в 85–90 %. затем – *C. glabrata* (2,7 %), *C. parapsilosis* (1,2 %) и *Saccharomyces cerevisiae* (0,4 %). В последние годы многими авторами отмечается тенденция увеличения частоты заболевания, особенно при хронических и рецидивирующих формах, вызванных другими *non-albicans* видами *Candida* [2, 3].

Значительное учащение случаев ВВК обусловлено действием ряда предрасполагающих факторов, таких как длительный (а иногда и бесконтрольный) приём антибиотиков, кортикостероидов, оральных контрацептивов, нарушение обмена веществ и функции эндокринной системы, дисбактериоз на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время принято различать 3 клинические формы генитального кандидоза.

1. Кандидоносительство.
2. Острый кандидозный вульвовагинит.
3. Хронический (рецидивирующий) кандидозный вульвовагинит.

Рецидивирующая форма ВВК диагностируется при наличии 4 и более эпизодов заболевания в год и наблюдается более чем у 5 % женщин репродуктивного возраста. Причину развития такой формы заболевания определить бывает крайне сложно – например, при наличии сахарного диабета или при применении препаратов, подавляющих активность иммунной системы. Как показало длительное наблюдение за пациентками с рецидиви-

рующими формами ВВК, с использованием метода ДНК-типирования, причиной заболевания служат штаммы *C. albicans*, склонные к персистенции или *non-albicans* виды. Кроме того, за частые рецидивы данного заболевания могут быть ответственны местные вагинальные иммунные механизмы. К одному из биологических предрасполагающих факторов следует отнести уменьшение количества влагалищного экссудата, так как при этом усиливается дрожжевая колонизация [5, 6]. По мнению некоторых авторов, причиной рецидива заболевания может быть снижение чувствительности кандидозной инфекции к противогрибковым препаратам [1, 3, 5].

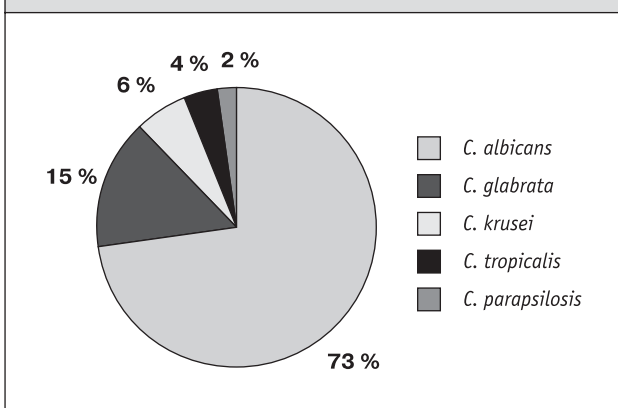
Патогенез рецидивирующего ВВК сложен и до настоящего времени остается недостаточно изученным. Учитывая, что при всех трёх клинических формах выделяются практически одни и те же штаммы *C. albicans* и *non-albicans*, можно предположить, что причиной развития заболевания являются особенности резистентности организма хозяина. В связи с чем, кандидоз чаще возникает на фоне состояний, изменяющих сопротивляемость макроорганизма: иммунодефицитные состояния, психоэмоциональные стрессы, приём лекарственных средств, экстрагенитальные заболевания. Особое значение в данных условиях приобретают воспалительные заболевания половых органов [5, 6].

Одной из основных особенностей хронических форм генитального кандидоза является нередкое сочетание кандидозной инфекции с бактериальной условно-патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для инвазии грибов в эпителий. По мнению некоторых авторов, причина рецидивирования кроется в несостоятельности иммунного контроля организма. В частности, считается, что ключевую роль играет недостаточность локальных иммунных механизмов, опосредованных клетками иммунной системы [3, 5].

Вторая частая причина возникновения рецидивирующих форм ВВК связана с *non-albicans* видами возбудителя данного заболевания. Их частота увеличилась вдвое за последние 10 лет и составляет в настоящее время 5–15 % случаев данного заболевания. ВВК, вызванный вторым по распространенности возбудителем – *C. glabrata*, часто протекает в хронической рецидивирующей форме, т. к. микроорганизмы устойчивы к препаратам имидазолового ряда и, как следствие, неадекватной терапии заболевание принимает рецидивирующее течение. Третье место по частоте встречаемости занимает *C. tropicalis*, реже – *C. krusei*, *C. parapsilosis* и др. *Non-albicans* кандидозы (НАК) относят к осложнённому грибковому поражению гениталий, потому что заболевание протекает с частыми рецидивами после неоднократного лечения азольными антимикотиками, с жалобами на зуд при незначительных выделениях из половых путей; при обнаружении сопутствующих инфекций, передаваемых половым путём; при отсутствии псевдомонии гриба при микроскопии мазка и выделении его путём микробиологического посева с типированием *Candida* до вида.

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидоза особую важность приобретает проблема его лечения. Значительные трудности возникают при лечении хронических рецидивирующих форм кандидоза. При назначении терапии следует принимать во внимание рост устойчивости грибов рода *Candida* к антимикотикам (*C. glabrata* развивает устойчивость к флуконазолу в процессе лечения, а *C. krusei* – генетически устойчива к флуконазолу).

Рисунок. Этиология КВВ



Арсенал средств специфической терапии грибковых поражений человека разнообразен и включает препараты, действующие на различных этапах жизнедеятельности и метаболизма грибов. Некоторые из них позволяют в минимально короткие сроки при минимальном проценте побочных реакций достичь высокого терапевтического эффекта. В последние годы широкое применение в лечении КВВ нашли препараты системного действия, содержащие в своем составе итраконазол.

Цель исследования: изучить эффективность применения препарата Румикоз (ОАО Шёлковский витаминный завод, Россия), активным веществом которого является итраконазол, при лечении рецидивирующего ВВК у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 48 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с хроническим (рецидивирующим) ВВК. Диагноз базировался на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаках, результатах лабораторного обследования, проводимого до лечения и через 8–10 дней и 1 месяц после окончания лечения.

Основные методы диагностики – микроскопия мазков вагинального отделяемого в комплексе с культуральным исследованием. Микроскопия выполнялась в нативных и окрашенных по Граму препаратах.

Выделенные штаммы грибов *Candida* определяли на основании результатов посева на различ-

ные питательные среды (среда Сабуро, кровяной агар, ЖСА, среда Эндо).

Исследуемый материал в различных разведениях засеивали на питательные среды. По числу выросших колоний (колониеобразующих единиц – КОЕ) определяли концентрацию бактерий во влагалищном содержимом (КОЕ/мл), а также проводили родовую и видовую идентификацию микроорганизмов.

Критерии оценки клинической и микробиологической эффективности:

1. Полное клиническое выздоровление и микологическая санация: отсутствие субъективных клинических симптомов, отсутствие воспалительных изменений слизистой влагалища и отрицательный результат микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого после завершения курса лечения.

2. Улучшение: значительное уменьшение субъективных и/или объективных клинических симптомов.

3. Рецидив: повторное появление субъективных и/или объективных симптомов вагинального кандидоза и положительный результат микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого в течение 2–4 недель после завершения курса лечения.

Длительность заболевания у обследованных больных составила $2,3 \pm 0,6$ года. Основными клиническими симптомами рецидивирующего вагинального кандидоза являлись изнуряющий зуд и дискомфортные ощущения на фоне умеренных выделений из половых путей, редко творожистого характера. Большинство пациенток (80 %) указывали усиление зуда во время сна, после водных процедур и полового акта.

При объективном осмотре обращала на себя внимание слабая гиперемия и инфильтрация слизистых оболочек, скудные беловатые пленки в виде вкраплений и островков, сухость слизистой малых и больших половых губ, слизистые оболочки их выглядели атрофичными. У двух пациенток с длительным анамнезом (более 5 лет) отмечался кандидоз паховых складок и промежности.

Диагноз кандидоза установлен на основании наличия клинических проявлений и обнаружения в вагинальном отделяемом более 10^3 КОЕ/мл дрожжеподобных грибов у всех 48 пациенток.

Выявлено, что у подавляющего числа пациенток с хроническим рецидивирующим КВВ – 42 (87,5 %) показатели нормальной микрофлоры были су-

Информация о препарате

РУМИКОЗ (Отечественные лекарства, Россия)
Капсулы 100 мг
Итраконазол

ПОКАЗАНИЯ

Дерматомикозы; грибковый кератит; онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами; системные микозы – аспергиллёз и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз, парокцидиоидомикоз, бластомикоз и др.; кандидомикозы с поражением кожи или слизистых, в т. ч. вульвовагинальный кандидоз; глубокие висцеральные кандидозы; отрубевидный лишай.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, сразу после еды; капсулы следует глотать целиком.

Поражения таких высококератинизированных областей кожного покрова, как кисти рук и стопы, требуют дополнительного лечения в течение 15 дней по 100 мг/сут.

Биодоступность итраконазола при пероральном приёме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например у больных с нейтропенией, больных СПИДом или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы.

Показание	Доза	Продолжительность применения, дни
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза в сутки 200 мг 1 раз в сутки	1 3
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7 15
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 раз в сутки 100 мг 1 раз в сутки	7 15
Грибковый кератит	200 мг 1 раз в сутки	21
Оральный кандидоз	100 мг 1 раз в сутки	15

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Фармадинамика, Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности, а также подробное описание Способа применения и дозировки – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 1. Видовой состав бактериальной микрофлоры влагалища у больных хроническим рецидивирующим КВВ	
Микроорганизм	Количество больных, %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	41,7
<i>S. aureus</i>	12,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,8
<i>Escherichia coli</i>	27
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,1
<i>Proteus spp.</i>	4,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,2
<i>Cardnerela vaginalis</i>	16,6

щественно снижены (число лактобактерий не превышало 10^2 КОЕ/мл). У 72,9 % больных высевались дрожжеподобные грибы рода *C. albicans*, у 14,6 % – *C. glabrata*, у 6,3 % – *C. krusei*, у 4,1 % – *C. tropicalis*, у 2,1 % – *C. parapsilosis* (рисунок).

Наряду с этим у всех обследованных женщин определялась сопутствующая условно-патогенная или патогенная бактериальная микрофлора (табл. 1).

Чаще всего высевался условно-патогенный эпидермальный стафилококк – 41,7 %, у 12,8 % пациенток определялся патогенный золотистый стафилококк и у 2,8 % – патогенный стрептококк (*S. pyogenes*). Условно-патогенные представители кишечной группы (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*) были идентифицированы всего у 27 % больных, у 6,2 % женщин из влагалища выделена синегнойная палочка.

Таким образом, у женщин с рецидивирующими формами кандидоза выделенная бактериальная флора отличалась достаточным разнообразием, что требовало проведения дополнительного лечения.

В последние годы широкое применение в лечении ВВК нашёл препарат Румикоз (итраконазол), относящийся к новому классу триазольных соединений. Он угнетает биосинтез стеролов мембраны грибов, связывает группу зависимого от цитохрома Р-450 фермента ланостерол-14-деметилазы грибковой клетки, нарушает синтез эргостерина, в результате чего ингибируется рост грибов. Итраконазол активен в отношении всех видов *Candida*.

Схема лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита состояла в пероральном назначении препарата Румикоз 200 мг (по 2 капсулы) однократно в день в течение 3 дней. Учитывая, что при рецидивирующем кандидозе у большинства больных рецидив возникает за несколько дней до менструации, противорецидивная терапия заключалась в дополнительном приёме препарата за 3 дня до менструации в течение трёх последующих менструальных циклов (табл. 2)

Эффективность лечения ВВК устанавливали на основании результатов тех же клинико-лабораторных тестов через 8–10 дней и через 1 месяц после окончания трёх курсов терапии.

Улучшение состояния большинство пациенток отметили уже на 3–4 день от начала лечения: уменьшилось количество выделений, а также зуд, жжение в области гениталий. Анализ результатов клинико-микробиологического обследования, проведенного через 8–10 дней после завершения лечения у больных с хроническим ВВК, позволил диагностировать клиническое выздоровление и элиминацию *C. albicans* у 91,6 % пациенток.

Было отмечено, что дрожжевые грибы в небольшом количестве (10^1 – 10^2 КОЕ/мл) высевались

Таблица 2. Схема лечения хронического рецидивирующего КВВ препаратом Румикоз®	
Основной курс	Румикоз® по 200мг (2 капсулы) однократно в течение 3 дней
Противорецидивный курс	Румикоз® по 200 мг (2 капсулы) однократно в течение 3 дней за 3 дня до менструации в течение трёх последующих менструальных циклов

Румикоз®

итраконазол

**Справится
с любым видом грибка...**



- **Высоко эффективен**
в отношении всех видов *Candida*
- **Быстро купирует симптомы**
вульвовагинального кандидоза
- **Значительно снижает риск рецидивов**



Схема применения:

Вульвовагинальный кандидоз – 200 мг (2 капсулы) 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Per. № 001739/01-2002



Производитель ОАО «Щелковский витаминный завод», 141100, Московская область, Щелково 1, ул. Фабричная, 2. Тел. 933 6080. Факс 933 6081.

Произведено в сотрудничестве с компанией «Chemo Iberica S.A.», Испания

у 8,4 % женщин с рецидивирующим кандидозом, у остальных – посевы на грибы были отрицательными. Побочных явлений не наблюдалось.

Показано, что после проведенного лечения количественные показатели бактериальной микрофлоры достоверно снижались, что сопровождалось возрастанием во влагалище количества лактобактерий, при этом клинические проявления кандидоза, как правило, отсутствовали или были минимальными.

При очередном контрольном обследовании через 1 месяц после завершения лечения у 91,6 % пациенток наблюдалась микологическая санация и полное клиническое выздоровление.

Выводы

Предложенная схема лечения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза – Румикоз в дозе 200 мг (2 капсулы) однократно в сутки в течение 3-х дней, последовательно в течение 3-х менструальных циклов – является наиболее эффективной, так как позволяет в 91,6 % случаев предотвратить рецидив инфекции.

Учитывая высокую эффективность (91,6 %), хорошую переносимость, минимум побочных реакций, быстроту купирования симптомов, удобство применения, а также доступную цену препарата, данные схемы терапии можно рекомендовать для лечения хронического рецидивирующего ВВК у женщин вне беременности и лактации.

Литература

1. Байрамова Г.Р., Прилепская В.Н. Кандидозная инфекция в акушерстве и гинекологии // Provisorum 2002; 1: 3: 20–21.
2. Mardh P.A., Tchoudomirova K., Elshibly S., Hellberg D. Symptoms and signs in single and mixed genital infections // Int J Gynecol Obstet 1996; 63: 145–152.
3. Kukner S., Ergin T., Cicek N., Ugur M., Yesilyurt H., Gokmen J. Treatment of vaginitis // Int J Gynecol Obstet 1996; 52: 43–47.
4. Sharma J.B., Buckshee K., Gulati N. Oral ketoconazole and miconazole vaginal pessary treatment for vaginal candidosis // Aust NZJ Obstet Gynaecol 1991; 31: 276–278.
5. Sobel J.D., Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis // J Clin Microbiol 1996; 34: 2497–2499.
6. Ткаченко Л.В., Углова Н.Д., Жукова С.И. Эффективные схемы лечения острого и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // РМЖ 2003; 11: 16.

Абдоминальное ожирение, предположительно, ассоциируется с риском пищевода Барретта

Как сообщается в августовском выпуске «Gastroenterology», доктор Томас Л. Воган (Thomas L. Vaughan) (Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington) и коллеги провели исследование случай–контроль, изучившее связь между индексом массы тела (ИМТ), центральным ожирением и курением и риском пищевода Барретта.

В исследование вошли 193 пациентов с недавно диагностированной кишечной метаплазией, представленной, по крайней мере, в 1 из 4 биопсийных образцов пищевода, взятых в гастроэнтерологических клиниках. Эти пациенты были сравнены с 211 пациентами, составившими контрольную группу.

Все оценки центрального ожирения были связаны с риском пищевода Барретта. Приспособленное отношение шансов для пищевода Барретта в целом, было 2,4 для субъектов с высоким отношением окружностей талия–бёдра, по сравнению с низким отношением. Отношение шансов для видимого пищевода Барретта составило 2,8, и 4,3 для длинно-сегментного пищевода Барретта.

Ассоциации с ИМТ были более слабыми. Когда и ИМТ и отношение окружностей талия–бёдра были учтены одновременно, ассоциация с ИМТ сильно уменьшилась, а с отношением окружностей талия–бёдра оставалась сильными.

Однако продолжает доктор Воган, «все же непонятно, каким образом абдоминальное ожирение действует на увеличение риска рака пищевода».

Солвей Фарма