

Вульвовагинальный кандидоз – современные пути решения проблемы

В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова

ГУ Научный Центр акушерства и гинекологии
и перинатологии РАМН, Москва

Повсеместно увеличивающееся число больных вульвовагинальным кандидозом (ВВК) диктует необходимость более тщательного изучения данной проблемы, своевременной и правильной постановки диагноза и проведения рациональной этиотропной терапии.

Вульвовагинальный кандидоз – инфекционное поражение нижнего отдела гениталий, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Следует отметить, что в последние годы увеличивается число больных вульвовагинальным кандидозом, который регистрируется не только как самостоятельное заболевание, но и как сопутствующее другим инфекциям, передаваемым половым путем. Наиболее часто, по данным различных авторов, в 24–45 % случаев ВВК диагностируется в сочетании с бактериальным вагинозом (А.С. Анкирская и соавт., 2005, J.D. Sobel et al, 2004).

Большинство исследователей считают, что ситуация в мире в отношении частоты встречаемости вульвовагинального кандидоза не контролируется из-за высокого процента самолечения пациенток. Вместе с тем показано, что кандидозные вульвовагиниты являются наиболее часто встречающейся генитальной инфекцией как у нас в стране, так и в мире. Так, по данным ряда авторов (Ю.В. Сергеев и соавт., 2003, А.С. Анкирская, 2001), ВВК встречается до 20–30 % в структуре инфекций влагалища. При этом почти у каждой второй пациентки наблюдаются повторные эпизоды заболевания, у 15–20 % пациенток – частота эпизодов ВВК достигает 4 и более в год, что принято относить к хроническим рецидивирующим формам заболевания. Вместе с тем грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры влагалища и не вызывают заболевание. Так, 10–20 % женщин являются кандидоносителями (отсутствие жалоб больных и клинических проявлений заболевания, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (менее 10^3 КОЕ/мл).

Однако следует помнить о том, что под воздействием определенных экзо- и эндогенных факторов кандидоносительство может переходить в клинически выраженную форму и вызывать заболевание.

Анализ данных литературы показал, что рост заболеваемости вульвовагинальным кандидозом связан с целым рядом причин, среди которых немаловажное значение имеет длительное и бесконтрольное применение антибиотиков, кортикостероидов, высокодозированных гормональных контрацептивов, длительное ношение внутриматочной спирали, патология, связанная с иммунодефицитом, способствующие снижению защитных механизмов организма женщины, которые ведут к изменению нормальной микрофлоры влагалища и в последую-

щем – к размножению грибов. Среди эндокринных заболеваний, способствующих возникновению кандидозной инфекции, выделяют сахарный диабет. Беременность также повышает вероятность возникновения данного заболевания. Предрасполагающими факторами к развитию заболевания являются также ношение тесной одежды, ожирение, несоблюдение гигиенических условий, жаркий климат. Следует, однако, отметить, что у большинства больных ВВК не удается выявить четкий предрасполагающий к развитию болезни фактор. Как правило, это многообразие различных предрасполагающих факторов, которые находятся в тесном взаимодействии друг с другом.

Известно, что возбудителем кандидоза являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, насчитывающего более 170 видов. *C. albicans*, безусловно, имеет наибольшее значение в возникновении данного заболевания и является возбудителем кандидоза в 75–80 % случаев. Однако в последние годы немаловажное значение приобретают *C. ne-albicans* виды, среди которых наибольшее значение имеет *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и др. Следует отметить, что *C. ne-albicans* виды ассоциируются с хроническим течением вульвовагинального кандидоза и трудно поддаются терапии.

Вторым после *C. albicans* возбудителем, выделяемым при вагинальном кандидозе, является *C. glabrata*. Вульвовагинальный кандидоз, вызванный данным возбудителем, нередко протекает в хронической рецидивирующей форме, а в 7 % случаев *C. glabrata* устойчива к препаратам имидазолового ряда, применяемым местно (А. Spinillo и соавт., 1994), а также к ряду системных препаратов. Кроме того, показано, что *C. glabrata* значительно чаще выделяется при вульвовагинальном кандидозе на фоне сахарного диабета и ВИЧ-инфицирования.

Третье место по частоте встречаемости в разных исследованиях занимают различные виды *Candida* – обычно *C. tropicalis*, но иногда *C. krusei*, *C. parapsilosis* и другие дрожжевые грибы, в частности *Saccharomyces cerevisiae*.

Гораздо реже при вульвовагинальном кандидозе выделяют *C. kefir*, *C. guillermonti*, очень редко – другие виды *Candida*.

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы: прикрепление (адгезию) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, внедрение (инвазию) в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенную диссеминацию с поражением различных органов и систем.

Candida spp. чаще поражают многослойный плоский эпителий, где и происходит адгезия возбудителя (прикрепление к поверхности клеток). Наиболее патогенный для человека вид – *C. albicans* – обладает наиболее выраженными адгезивными свойствами, вследствие чего усиливается процесс колонизации гриба. Однако следует отметить, что ряд авторов (О.К. Хмельницкий, 2000) отмечают, что колонизация грибами может происходить и без выраженной адгезии.

В функционально полноценном эпителии и при нормальном микробиоценозе влагалища клетки *Candida* spp. отторгаются вместе с клетками эпителия при физиологическом слущивании поверхностных слоев. На поверхности цилиндрического эпителия, клетки которого продуцируют вещества, препятствующие прилипанию клеток *Candida* spp., их адгезия осуществляется значительно

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.

сложнее. Адгезия к вагинальным эпителиоцитам повышается при сахарном диабете и беременности и наиболее высока при их сочетании.

В результате стойкой адгезии при наличии способствующих факторов (изменение pH, разрыхление поверхностных слоев многослойного плоского эпителия, образование «ниш») развивается процесс колонизации *Candida* spp. (т. е. происходит усиленное размножение дрожжевых клеток и заселение ими слизистых). Колонизация может быть как кратковременной, так и постоянной.

Нарушение целостности покровного эпителия либо снижение функциональной активности неспецифических факторов защиты (трансферрина, лактоферрина, лизоцима, церулоплазмينا, белков острой фазы, маннозосвязывающего протеина), исчезновение конкурирующей микрофлоры, а главное – нарушение иммунных защитных факторов приводит к преодолению клеточной защиты.

Важно отметить, что любое инфекционное заболевание ассоциируется с инвазией возбудителя. Возникающие при инвазии *Candida* в эпителий тканевые реакции являются наиболее характерными признаками, которые отличают последний от кандидоносительства. При инвазивном кандидозе слизистых оболочек, выстланных многослойным плоским эпителием, можно выделить поверхностную форму с сохранившимся эпителиальным покровом и более глубокую – с нарушением целостности эпителиального покрова и базальной мембраны.

В настоящее время по характеру течения заболевания выделяют следующие клинические формы вульвовагинального кандидоза:

- кандидоносительство,
- острый вульвовагинальный кандидоз,
- хронический (рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз.

Для кандидоносительства характерно отсутствие жалоб больных и выраженной клинической картины заболевания. Однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища обнаруживаются в небольшом количестве почкующиеся формы дрожжеподобных грибов при отсутствии в большинстве случаев псевдомонелия.

Острая форма ВВК – как правило впервые возникший и характеризующийся обильными выделениями из половых путей различного цвета и консистенции (белые, густые (сливкообразные) или хлопьевидные, творожистые, пленчатые), имеющими нерезкий, кисловатый запах, сопровождается зудом, жжением в области влагалища и вульвы.

При хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе (ХРВК) – регистрируется в течение года 4 и более клинически выраженных эпизодов данного заболевания. Показано, что у 50 % женщин с ХРВК симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до трех месяцев после успешного излечения эпизода ВВК.

Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что рецидивы ВВК, как правило, вызываются одним штаммом гриба. Причину ХРВК склонны объяснять состоянием организма больной, в частности особенностями защитной системы влагалища. Частые рецидивы заболевания могут наблюдаться при нарушении местных иммунных механизмов. Кроме того, данные различных авторов свидетельствуют о том, что крайне редко удается выявить одну причину, приводящую к стойкому рецидивированию патологического процесса. Как правило, это сочетание нескольких предрасполагающих факторов (сахарный диабет, применение иммуносупрессоров, антибиотиков, применение гормональных препаратов, присоединение заболе-



ПОКАЗАНИЯ

Дерматомикозы; грибковый кератит; онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами; системные микозы – аспергиллез и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз, парокцидиомикоз, 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 высокочертаинизированных областей кожного покрова, как кисти рук и стопы, требуют дополнительного лечения в течение 15 дней по 100 мг/сут.

Биодоступность итраконазола при пероральном приеме 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	1
	200 мг 1 раз в сутки	3
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз в сутки	7
		15
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 раз в сутки	7
	100 мг 1 раз в сутки	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.

ваний вирусной этиологии и т. д.). Тактика лечения в этом случае отличается от таковой при спорадических эпизодах.

В последние годы многие авторы относят ХРВК к осложненному вульвовагинальному кандидозу, который нередко протекает на фоне экстрагенитальной патологии (сахарный диабет, иммуносупрессия и др.) и может быть вызван *C. ne-albicans* видами.

Следует отметить, что существует два основных механизма возникновения хронического рецидивирующего кандидоза – реинфекция влагалища и рецидив, связанный с неполной элиминацией возбудителя. Исследования, проведенные в настоящее время, опровергают теорию возможности реинфекции влагалища *Candida* из желудочно-кишечного тракта или других источников, например эндометрия. Показано, что у 25–50 % женщин с ХРВК получены отрицательные результаты культурального исследования на протяжении 4–6 недель, что не согласуется с предположением о реинфекции влагалища штаммами дрожжеподобных грибов, обитающих в желудочно-кишечном тракте. Получены также данные о том, что эндометрий не может служить резервуаром инфицирования *Candida*. Однако данные других исследований опровергают эту точку зрения.

Клиническая картина при ХРВК характеризуется меньшей распространенностью поражений, менее интенсивной гиперемией и отеком, влагалищные выделения менее обильны или могут отсутствовать.

При хроническом (рецидивирующем и персистирующем) кандидозе на коже и слизистых оболочках половых органов преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей. Кроме того, процесс может распространяться и на перианальную область, а также на внутреннюю поверхность бедер. Как правило, симптомы заболевания стремительно развиваются за неделю до менструации и несколько стихают во время менструации. При хронической персистирующей форме интенсивность симптомов нарастает также перед месячными.

Среди лабораторных методов диагностики ВВК ведущая роль принадлежит микробиологическим методам исследования, которые включают в себя комплексную оценку результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого.

Кольпоскопический метод диагностики не является специфическим и не позволяет определить

этиологию заболевания. Вместе с тем при кольпоскопии выявляются изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса: йоднегативные участки, размеры и количества которых зависят от степени выраженности заболевания. При кольпоскопическом исследовании представляется возможным также диагностировать субъективно бессимптомные формы вагинита. При расширенной кольпоскопии признаки вагинита после окраски раствором люголя характеризуются мелкоточечными вкраплениями (в виде «манной крупы»), часто с выраженным сосудистым рисунком.

Таким образом, постановка диагноза ВВК должна базироваться в первую очередь на данных клинико-лабораторных методов исследования, среди которых приоритет отдается микробиологическим методам.

Целью медикаментозного воздействия является прежде всего эрадикация возбудителя, необходимо лечить в первую очередь не расстройство вагинального микроценоза и не предрасполагающие состояния, а инфекцию, вызванную *Candida*.

Выделение *Candida* в количестве более 1×10^2 КОЕ/мл при отсутствии клиники расценивают как бессимптомную колонизацию (кандидоносительство). Лечение при этом не назначается (10–25 % населения являются транзиторными носителями *Candida* в полости рта, 65–80 % – в кишечнике, 17 % – в детрите гастродуоденальных язв). Однако при наличии предрасполагающих (провоцирующих) факторов (беременность, инвазивные вмешательства (медицинский аборт, диагностические выскабливания и т. д.), применение иммуносупрессивной терапии) целесообразно назначение профилактического лечения с целью предотвращения перехода кандидоносительства в клинически выраженную форму заболевания.

С целью лечения ВВК используются следующие основные противогрибковые препараты:

- полиенового ряда (нистатин, натамицин, леворин и др.);
- имидазолового ряда (кетоконазол, клотримазол, бутаконазол, миконазол, омоконазол, эконазол и др.);
- триазолового ряда (итраконазол, флуконазол);
- прочие (препараты йода, генциан виолет и др.).

Основные принципы терапии при остром (неосложненном) течении ВВК – применение препаратов местного действия в течение 6–7 дней; использование препаратов системного действия (итраконазол по 200 мг два раза в день в течение одного дня, флуконазол в дозе 150 мг однократно).

Основными принципами терапии ХРВК (осложненного ВВК) являются:

- терапия противогрибковыми препаратами;
- профилактическая терапия (с целью предотвращения рецидивов заболевания).

Осложненное течение ВВК, при котором данное заболевание, как было сказано выше, носит хронический рецидивирующий характер, протекающий нередко на фоне сахарного диабета, патологии щитовидной железы, хронических заболеваний, иммунодефицитных состояний и другого, плохо поддаются терапии и требуют удлинения курса терапии препаратами как местного, так и системного действия. Как правило, курс терапии увеличивается вдвое, в частности локальная терапия препаратами полиенового ряда (пимафуцин, нистатин), имидазолового ряда (клотримазол, кетоконазол, омоконазол, бутконазол и др.) проводится в течение 14 и более дней. Применение системных антимикотиков (итраконазол, флуконазол) при ХРВК рекомендовано основным курсом терапии, а затем с целью предотвращения рецидивов заболевания – профилактическим.

Преимуществом местных антимикотических препаратов является то, что они практически не всасываются и поэтому безопасны, создают высокую концентрацию антимикотика на слизистой оболочке, обеспечивают быстрое уменьшение клинических симптомов. Недостатки местной терапии заключаются:

- в неравномерном распределении препарата по поверхности слизистой оболочки, что создает условия для сохранения резервуаров инфекции, а следовательно, ее рецидивов;
- необеспечении системной элиминации кандидозной инфекции в других резервуарах (кишечник, ротовая полость), что также приводит к рецидивированию инфекции;
- неудобстве использования, что снижает качество жизни пациенток.

Перечисленные недостатки местных средств предопределяют актуальность системной терапии.

Преимуществом системных антимикотиков является распределение во многие органы и ткани, а следовательно – воздействие на возбудителя в любой локализации, без погрешностей, возможных при местном лечении. Одним из важных преимуществ системных антимикотиков является удобство назначения по сравнению с местными вагинальными формами.

Принимая во внимание рост устойчивости *Candida* к антимикотикам, в настоящее время системная терапия (особенно при ХРВК) должна быть назначена только с учетом чувствительности возбудителя. Например, *C. krusei* генетически устойчива к флуконазолу, а у *C. glabrata* устойчивость появляется в процессе лечения флуконазолом.

В случае если провести культуральную диагностику не представляется возможным, а также если есть сомнения в результатах исследования, лечение ВВК следует проводить антимикотиком максимально широкого спектра действия.

В последние годы разработка новых перспективных методов терапии ВВК ведется по пути создания высокоактивной противогрибковой субстанции, которая позволила бы в минимально короткие сроки при минимальном проценте побочных реакций достичь высокого терапевтического эффекта в лечении данной патологии. В последние годы у врачей акушеров-гинекологов появился новый препарат для системного применения – Румикоз, содержащий в своем составе итраконазол, который относится к препаратам триазолового ряда. Препарат угнетает синтез эргостерола за счет действия на зависимый от системы цитохрома Р 450 фер-

мент 14-деметилазу. Вследствие этого происходит нарушение образования эргостерола, формирующего мембрану гриба, с последующей гибелью клетки. Румикоз является высоколипофильным соединением, и его наибольшая концентрация обнаруживается в тканях, особенно в жировой ткани, кожи. Следует отметить, что концентрация итраконазола в тканях намного выше, чем концентрация в плазме крови, и долгое время сохраняется после отмены препарата. В желудочно-кишечном тракте препарат всасывается не полностью, и около 55 % от принятой дозы поступает в кровь. Важно отметить, что препарат лучше всасывается при приеме с пищей, содержащей жиры.

Препарат имеет высокую степень связывания с альбуминами плазмы (99 %), но, благодаря своим липофильным свойствам, быстро распределяется в тканях и биологических жидкостях, таких как мокрота, бронхиальный экссудат, влагалищное отделяемое. Итраконазол интенсивно метаболизируется в печени, при этом 1/3 выводится с мочой, более половины – с калом. Выведение препарата двухфазное, конечный период полувыведения составляет 20–30 часов, а при повторных приемах – 40 и более часов.

Помимо широкого спектра действия, итраконазол обладает высокой липофильностью, поэтому он сохраняется в тканях после окончания приема препарата ещё в течение троих суток, гарантируя элиминацию возбудителя.

«Традиционные» схемы лечения предусматривают назначение итраконазола (Румикоза) 200 мг один раз в сутки в течение трех дней. При ХРВК с целью профилактики развития ВВК назначают Румикоз в дозе 200 мг в первый день менструации в течение 6 менструальных циклов. Использование эубиотиков на втором этапе терапии ВВК не имеет научного обоснования ввиду того, что лактобактерии при микробиологическом исследовании при ВВК выявляются в высокой концентрации.

Таким образом, при назначении терапии ВВК необходимо учитывать, в какой форме протекает заболевание, факторы риска его возникновения, протекает ли ВВК в виде моноинфекции или на фоне инфекции, передаваемой половым путем, сопутствующую экстрагенитальную патологию, что в последующем будет влиять на успех терапии и позволит предотвратить развитие рецидивов заболевания.

Рекомендуемая литература

1. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997. 40 с.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. М., 2000. 472 с.
3. Сравнительная оценка видового состава и чувствительности к антимикотикам грибов, выделенных из влагалища у женщин репродуктивного возраста // Современная микология в России. М., 2002. С. 328–329.
4. Хмельницкий О.К. О кандидозе слизистых оболочек // Архив патологии. 2000. Т. 62. № 6. С. 3–10.
5. Byrov V.L. Histopatology of human vaginal candidosis // Mycoses. 1992. № 95(3–4). P. 77–82.
6. Cauwenberg G., P.De Doncker: Itraconazole (R 51211). A clinical Review of its Antimicrobial Activity in Dermatology, Gynecology, and Internal Medicine // Drug Dev. Res. 8;317–323, 1986.
7. Garcia-Tamayo J., Castillo G., Martinez A.J. Human genital candidiasis: histochemistry, Scanning and transmission electron microscopy // Acta Cytol. 1982. № 26 (1). P. 7–14.
8. Simoes JA, Giraldo PC, Faendes A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis // Infect Dis Obstet Gynecol 1998 6:3 129–133.
9. Sobel JD, Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis // J Clin Microbiol. 1996. № 34(10). P. 2497–2499.
10. Spinillo A, Nicola S, Colonna L, et al. Frequency and significance of drug resistance in vulvovaginal candidiasis // Gynecol Obstet Invest. 1994;38(2):130–3.
11. W. Kogos, S. Pereira da Cunha et al. // Portuguese Ginecologia e Obstetricia 4 (2), pp. 89–97, 1993.