

Особенности терапии кандидозного вульвовагинита

Т.Э. Карапетян, А.А. Вересова

Адрес для переписки: Тамара Эдуардовна Карапетян, tomaned02@mail.ru

*В статье определены особенности течения генитальных инфекций, вызванных грибами рода *Candida*. Отмечается, что диагностика кандидозного вульвовагинита должна быть комплексной, включать в себя не только клинические, но и лабораторные методы, ведущим из которых является микробиологический. Подчеркиваются преимущества системной терапии кандидозного вульвовагинита путем назначения противогрибковых средств, одним из которых является антимикотик итраконазол. Широкий спектр антимикотического действия итраконазола, его высокая эффективность при коротком курсе лечения, хорошая переносимость позволяют рекомендовать итраконазол в качестве одного из препаратов выбора для профилактики и лечения кандидозного вульвовагинита у небеременных и некормящих женщин.*

Ключевые слова: кандидоз, кандидозный вульвовагинит, итраконазол

Введение

Несмотря на значительные успехи в области диагностики, терапии и профилактики нарушений микрофлоры нижних отделов половых путей, снижения распространенности гнойно-воспалительных заболеваний в акушерско-гинекологической практике в настоящее время не наблюдается. Это обусловлено рядом предрасполагающих факторов, таких как неконтролируемое использование антибактериальных препаратов

широкого спектра действия, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков, оральных контрацептивов, а также увеличением количества пациентов с эндокринной патологией, гиповитаминозами, иммунодефицитными состояниями.

Генитальная инфекция, вызванная дрожжеподобными грибами рода *Candida*, все чаще становится причиной заболеваний различных органов и систем. По данным литературы, до 75% женщин ре-

продуктивного возраста имели хотя бы один эпизод вагинального кандидоза и до 5–6% страдают рецидивирующей формой заболевания. При этом следует отметить, что длительное и упорное течение заболевания зачастую приводит к возникновению психосоматических нарушений, что оказывает неблагоприятное влияние как на общее состояние организма, так и на течение инфекционного процесса.

Эпидемиология

Распространенность кандидоза неодинакова в различных возрастных группах. До менархе данное заболевание встречается редко, частота его выявляемости у женщин в возрасте ближе к 20 годам резко возрастает, после менопаузы кандидозный вульвовагинит встречается в основном у женщин, принимающих гормональные препараты. Кандидоз определяется у 30–40% беременных, перед родами этот показатель может еще увеличиваться [1, 2, 3]. Столь высокая частота вульвовагинального кандидоза при беременности обусловлена изменением гормонального баланса, так как повышение уровня эстрогенов и прогестерона увеличивает адгезивные свойст-



ва эпителиоцитов влагалища. Кроме того, гиперэстрогения способствует повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена – питательной среды для грибов.

Этиология

Грибы рода *Candida* могут вызывать целый ряд инфекционных поражений – от локального повреждения слизистых оболочек до угрожающих жизни диссеминированных инфекционных процессов с обширным поражением внутренних органов, требующих проведения лечения в условиях стационара. В акушерско-гинекологической практике грибы чаще всего поражают влагалище, вульву, кожу перианальной области и уретру. В связи с этим заболевание протекает по типу вульвовагинита или дерматита вульвы.

Кандидозный вульвовагинит – это инфекционное поражение нижнего отдела гениталий, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Его источником могут быть *Candida* spp., обитающие в кишечнике, полости рта, коже или окружающей среде. При этом возможен и половой путь передачи, однако зависимость между заболеванием и количеством половых партнеров не обнаружена. Вместе с тем грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры влагалища, до 20% женщин являются кандидоносителями.

Грибы рода *Candida* являются одноклеточными условно-патогенными микроорганизмами, относящимися к классу аэробов. Помимо сапрофитирования в окружающей среде на субстратах живой и неживой природы, они часто обнаруживаются на кожных покровах и слизистых оболочках человека. Клетки гриба имеют круглую или овальную форму и размеры от 1,5 до 10 мкм. Они образуют псевдомицелий за счет удлинения клеток гриба и расположения их в виде цепи. Псевдомицелий лишен общей оболочки и перегородок. В местах сочленения псевдомицелия происходит отпочкование бластоспо-

ры, а внутри псевдомицелия могут формироваться колбовидные вздутия, из которых образуются хламидоспоры; в процессе инвазии бластоспоры грибов трансформируются в псевдомицелий. Благоприятным для роста грибов является рН 6,0–6,5. Они могут длительно находиться и в очень кислых средах, однако при этом их развитие замедляется. Для развития грибов оптимальной считается температура 21–37 °С, при более высокой температуре их рост приостанавливается, а при 50 °С происходит отмирание клеток.

Род *Candida* насчитывает более 170 видов, при этом в 85–90% случаев возбудителем вульвовагинального кандидоза является *C. albicans*. Тем не менее наблюдается значительная тенденция к появлению других видов, таких как *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*, *C. parapsilosis*, которые ассоциируются с хроническими формами заболевания и имеют большую резистентность к антимикотическим препаратам [4, 5, 6]. Вторым после *C. albicans* возбудителем, выделяемым при вагинальном кандидозе, является *C. glabrata* (15–30%). *C. glabrata* значительно чаще определяется на фоне сахарного диабета и ассоциируется также с ВИЧ-инфекцией. Для вагинального кандидоза, вызванного *C. glabrata*, характерно хроническое рецидивирующее течение. В 7% случаев возбудители устойчивы к имидазольным антимикотикам, лечение которыми смешанной (*C. albicans* вместе с *C. glabrata*) инфекции приводит к селекции *C. glabrata*. По данным иностранных авторов, отмечена связь между наличием инфекции, вызванной *C. glabrata*, и пожилым возрастом [7, 8, 9].

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы: адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, инвазия в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных

защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. В силу существующего на этом уровне динамического равновесия между микроорганизмами, которые не могут проникнуть в более глубоко расположенные слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, который сдерживает распространение, но не способен полностью элиминировать возбудитель, инфекция может персистировать на протяжении длительного времени [10, 11]. При этом сдвиги в этом равновесии могут привести либо к обострению заболевания, либо к ремиссии или выздоровлению. Показано, что штаммы *C. albicans*, выделенные у больных кандидозным вульвовагинитом и у носителей, существенно не различаются по биохимическим характеристикам, в связи с чем можно сделать вывод о ведущей роли состояния макроорганизма в развитии кандидозного вульвовагинита.

Классификация

В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют две формы кандидозной инфекции влагалища:

- 1) истинный кандидоз, при котором грибы являются единственным возбудителем (высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобактерий);
- 2) сочетание кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза, при котором грибы участвуют в микробных ассоциациях (грибы вегетируют при подавляющем преобладании облигатных анаэробов).

По характеру течения кандидозный вульвовагинит подразделяют на острый и хронический вульвовагинальный кандидоз. Кандидоносительство не является патологией ввиду наличия грибов у здоровых женщин, однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища обнаруживают дрожжеподобные грибы в небольшом количестве ($< 10^4$ КОЕ/мл) при отсутствии

в большинстве случаев псевдомицелия [2, 12].

Острая форма вульвовагинального кандидоза характеризуется 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 микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища дрожжеподобные грибы рода *Candida* присутствуют в высоком титре ($> 10^4$ КОЕ/мл). При этом длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 месяцев.

При хроническом течении заболевания выделяют рецидивирующий и персистирующий кандидозный вульвовагинит. На коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища могут преобладать вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофичности тканей.

Для рецидивирующего течения, причиной которого считается нарушение местной иммунной защиты влагалища, характерны 4 и более эпизода в течение года, подтвержденные данными лабораторной диагностики. Примерно у половины женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 месяцев после успешного излечения острой формы. Нередко хроническая рецидивирующая форма возникает на фоне экстрагенитальных заболеваний и бывает вызвана другими видами грибов (*C. non-albicans*). Следует отметить, что существуют два варианта возникновения хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза – реинфекция и рецидив, связанный с неполной элиминацией возбудителя [1, 3, 7, 11].

Наиболее тяжелым вариантом течения хронической формы является персистирующий вульвовагинит, при котором симптомы заболевания сохраняются постоянно с той или иной степенью выраженности, несколько уменьшаясь после проведенного курса терапии.

Диагностика

Для клинической картины кандидозного вульвовагинита характерны следующие симптомы: обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей; раздражение в области наружных половых органов; зуд, жжение, усиление зуда во время сна или после водных процедур и полового акта; неприятный запах отделяемого влагалища, усиливающийся после половых контактов.

Диагностика включает оценку данных анамнеза, жалоб, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований. Диагностическая точность микробиологических методов исследования достигает 95% [5, 10].

Одним из наиболее простых методов диагностики является микроскопическое исследование нативных и окрашенных препаратов. Наиболее информативна окраска вагинальных мазков по Граму, которая позволяет выявить наличие псевдомицелия и бластоспор дрожжеподобных грибов, а также определить общее количество микроорганизмов и соотношение различных морфотипов бактерий в исследуемом материале.

Культуральный метод позволяет определить родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антимикотическим препаратам, а также дает возможность выявить степень микробной обсемененности сопутствующей микрофлорой.

Для обнаружения молекул ДНК возбудителей используют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Это самый чувствительный метод диагностики инфекций, который используется для идентификации возбудителей, невидимых в обычном мазке и плохо растущих на питательных средах. Однако в качестве метода для диагностики кандидозного вульвовагинита возможно использование ПЦР-исследования как высокочувствительного и быстрого способа выделения возбудителя в случае хронической рецидивирующей формы заболевания, а также при подозрении на *C. non-albicans*-инфекцию [6, 13].

Кроме того, существуют методы экспресс-диагностики, которые в минимально короткие сроки с довольно высокой точностью позволяют выявить штаммы гриба при помощи готовых тест-систем с благоприятной средой для роста. Кольпоскопический метод диагностики не является специфическим и не позволяет определить этиологию заболевания. При кольпоскопии можно выявить неспецифические изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса: йоднегативные участки, размеры и количество которых зависят от степени выраженности заболевания. При расширенной кольпоскопии признаки вагинита после окраски раствором Люголя характеризуются мелкоочечными вкраплениями (в виде «манной крупы»), часто с выраженным сосудистым рисунком. Следует отметить, что специфические жалобы, подтвержденные результатами обследования, – это главный критерий необходимости лечения, поскольку при бессимптомном кандидоносительстве лечение не требуется [14, 15, 16].

Таким образом, диагностика кандидозного вульвовагинита должна быть комплексной и включать в себя не только клинические, но и лабораторные методы, ведущим из которых является микробиологический.

Лечение

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидоза следует отметить актуальность проблемы его лечения, кроме того, у 5–25% женщин возникают рецидивы в среднем через 1–3 месяца после завершения курса терапии и у 5% инфекция приобретает рецидивирующий характер.

При выборе препарата для терапии необходимо оценить его влияние на возбудителя (фунгистатическое или фунгицидное), а также на макроорганизм (учитывается как состояние иммунной системы, так и индивидуальная чувствительность к данному веществу). При этом лекарственные средства, применяемые для лечения канди-



дозного вульвовагинита, должны отвечать следующим требованиям:

- иметь широкий спектр действия;
- иметь минимальную частоту выработки резистентности у возбудителей;
- обладать избирательным противогрибковым действием;
- хорошо сочетаться с препаратами других фармакологических групп;
- быть нетоксичными даже в случае длительного применения;
- быть устойчивыми и хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта;
- длительно действовать;
- быть экономически доступными.

Различают следующие пути введения антимикотических препаратов: системный (перорально, внутривенно) и локальный (местно крем, растворы, свечи). Местные препараты действуют только на поверхности, уменьшая проявления кандидоза, при этом элиминация возбудителя часто не достигается. При пероральном введении препарата действующее вещество в первую очередь растворяется в кишечнике, затем поступает в кровоток и проникает во все органы и ткани. Системная терапия является основной и предпочтительной (за исключением лечения беременных). К преимуществам системной терапии вульвовагинального кандидоза относят: удобство применения препаратов, минимальную продолжительность лечения и дозу препарата при острых формах, воздействие на возбудителя любой локализации, высокий противорецидивный эффект [17].

Кроме того, традиционное интравагинальное лечение требует длительного соблюдения режима, что обуславливает плохую приверженность к терапии. Женщины нередко прекращают лечение по мере исчезновения симптомов заболевания, тогда как эрадикация возбудителя не происходит. Таким образом, наиболее современным методом лечения кандидоза в целом и кандидозного вульвовагинита

та в частности является применение системных противогрибковых средств.

Основными противогрибковыми препаратами являются:

- антибиотики (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В);
- имидазолы (клотримазол, кетоназол, миконазол, эконазол);
- триазолы (итраконазол, флуконазол);
- комбинированные препараты (Полижинакс, Клион-Д 100, Пимафукурт, Тержинан);
- другие препараты (циклопирокс, повидон-йод, гризеофульвин, хлорнитрофенол).

Принимая во внимание рост устойчивости *Candida* к антимикотическим препаратам, в настоящее время системная терапия (особенно при хроническом рецидивирующем течении заболевания) должна быть назначена только с учетом чувствительности возбудителя [2, 12, 18]. В последнее время для лечения кандидозного вульвовагинита в клинической практике наиболее часто используются препараты, содержащие высокоэффективный и безопасный антимикотик итраконазол, относящийся к группе триазолов. Итраконазол – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, активный в отношении дрожжевых грибов *Candida* spp., включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*.

Как указывалось выше, достоинствами системных противогрибковых препаратов являются их распределение во многие органы и ткани и, как следствие, воздействие на возбудителя при любой локализации патологического процесса. Эти свойства максимально выражены у итраконазола. Данный препарат хорошо проникает в ткани, которые подвержены грибковым поражениям, при этом его терапевтическая концентрация в тканях влагалища сохраняется в течение 2 дней после окончания 3-дневного курса лечения в дозе 200 мг/сут и в течение 3 дней после однодневного курса (200 мг 2 р/сут).

При урогенитальном кандидозе итраконазол назначают внутрь, сразу после приема пищи (капсулы проглатываются целиком) по 200 мг 2 р/сут в течение 1 дня или 200 мг 1 р/сут 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. Проведенные исследования показали высокую (100%) эффективность превентивного приема итраконазола в дозе 200 мг однократно.

Следует иметь в виду, что у части больных кандидозный вульвовагинит имеет тенденцию к рецидивированию, несмотря на проведенную терапию. Лечение хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита является сложной клинической проблемой. Оно состоит в устранении или снижении выраженности факторов риска и фоновых генитальных и экстрагенитальных заболеваний, терапии рецидивов, назначении поддерживающей антимикотической терапии с целью профилактики рецидивов заболевания в дальнейшем. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит требует назначения длительной противорецидивной терапии итраконазолом. При этом необходимо соблюдение ряда условий: увеличение продолжительности курса лечения, профилактическая терапия после обострения и обязательная коррекция предрасполагающих состояний. В противном случае женщина должна принимать противогрибковые препараты в течение нескольких лет. При лечении рецидивирующего кандидоза может быть полезным сочетание итраконазола и местных противогрибковых препаратов.

Следует подчеркнуть, что схема терапии должна подбираться в каждом случае индивидуально, тем более что кандидозный вульвовагинит нередко сочетается с другими инфекционно-воспалительными заболеваниями женской половой сферы. После излечения кандидозного вульвовагинита сле-

гинекология

дует приступить к восстановлению микробиоценоза влагалища. Для этого местно применяют Бифидумбактерин (5–10 доз в сутки) в виде влагалищных аппликаций в течение 8 дней или Ацилакт в виде вагинальных свечей по одной на ночь в течение 10 дней.

Заключение

Таким образом, широкий спектр антимикотического действия итраконазола, высокая эффективность при коротком курсе лечения, хорошая переносимость и удобство применения, уменьшение колонизации гриба-

ми рода *Candida* прямой кишки позволяют рассматривать его в качестве одного из препаратов выбора как для лечения, так и для профилактики эпизодов кандидозного вульвовагинита у небеременных и некормящих женщин. ♡

Литература

1. Поликлиническая гинекология: клинические лекции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 616 с.
2. Практическая гинекология: клинические лекции / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 736 с.
3. Fischer G. Chronic vulvovaginal candidiasis: What we know and what we have yet to learn // Australas. J. Dermatol. 2012. Vol. 53. № 4. P. 247–254.
4. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80 с.
5. Amouri I., Sellami H., Abbes S. et al. Microsatellite analysis of *Candida* isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis // J. Med. Microbiol. 2012. Vol. 61. Pt. 8. P. 1091–1096.
6. Mahmoudi Rad M., Zafarghandi A.Sh., Amel Zabihi M. et al. Identification of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis by multiplex PCR // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 2012. ID 872169.
7. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1088 с.
8. Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans *Candida* species: new insights // Curr. Infect. Dis. Rep. 2010. Vol. 12. № 6. P. 465–470.
9. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species // Med. Monatsschr. Pharm. 2010. Vol. 33. № 9. P. 324–333.
10. Харт Д.М. Гинекология. Иллюстрированное клиническое руководство / пер. с англ. под общ. ред. В.Н. Прилепской. М.: Бином, 2009. 464 с.
11. Amouri I., Sellami H., Borji N. et al. Epidemiological survey of vulvovaginal candidosis in Sfax, Tunisia // Mycoses. 2011. Vol. 54. № 5. P. 499–505.
12. Buchta V., Spaček J. Pitfalls of the current laboratory diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis // Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek. 2011. Vol. 17. № 5. P. 158–163.
13. Shi W.M., Mei X.Y., Gao F. et al. Analysis of genital *Candida albicans* infection by rapid microsatellite markers genotyping // Chin. Med. J. 2007. Vol. 120. № 11. P. 975–980.
14. Тухомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Кандидозный вульвовагинит: патогенез, клиника, диагностика, современные принципы терапии // Лечащий врач. 2002. № 11. С. 26–32.
15. Del-Cura Gonzalez I., Garciade-Blas G.F., Cuesta T.S. et al. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care // BMC Public Health. 2011. Vol. 31. № 11. P. 63–65.
16. Esim B.E., Kars B., Karsidag A.Y. et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 282. № 5. P. 515–519.
17. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения // Новости медицины и фармации. 2010. № 317. Акушерство, гинекология, репродуктология // www.mif-ua.com/archive/article/12072
18. Richter S.S., Galask R.P., Messer S.A. et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases // J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43. № 5. P. 2155–2162.

Therapy of vulvovaginal candidiasis

T.E. Karapetyan, A.A. Veresova

Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Tamara Eduardovna Karapetyan, tomaned02@mail.ru

*The clinical course of genital infections due to *Candida* as well as the recommended diagnostic and treatment methods are characterized. The author emphasizes the need for comprehensive diagnosis of vulvovaginal candidiasis using clinical and laboratory methods with special focus on microbiology. Advantages of systemic treatment of candidiasis with antimycotics are outlined. Short courses of broad-spectrum antimycotic itraconazole are recommended for the first-choice therapy of vulvovaginal candidiasis in non-pregnant and non-lactating women due to high efficacy and good tolerability of itraconazole.*

Key words: candidiasis, vulvovaginal candidiasis, itraconazole