

УДК 618.15/16-002+616.992.283

ЯКОВЛЕВА Э.Б., БАБЕНКО О.М., ЧАЙКА К.В., ПИЛИПЕНКО О.Н.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)

Резюме. В последние годы распространенность кандидозного вульвовагинита неуклонно растет, частота его составляет 30–45 % в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища, а во время беременности достигает 40–46 %. 75 % женщин репродуктивного возраста имеют по крайней мере один эпизод кандидозного вульвовагинита в течение жизни, а 50 % — и повторный эпизод. 5 % женщин планеты страдают рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом.

Цель данной лекции — представить современные данные об этиологии, патогенезе, клинике и подходах к лечению данной патологии.

Возбудителем кандидозного вульвовагинита являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, среди которых в подавляющем большинстве случаев (85–90 %) возбудителем является *C. albicans*.

Патогенез кандидозного вульвовагинита сложен и недостаточно изучен. Учитывая тот факт, что штаммы *C. albicans*, выделенные у больных кандидозным вульвовагинитом и у носителей, существенно не различаются по ряду биохимических характеристик, можно сделать заключение о ведущей роли состояния макроорганизма в развитии кандидозного вульвовагинита, а не свойств возбудителя.

Клинические проявления кандидоза разнообразны и зависят от характера предшествующих заболеваний, стадии патологического процесса, сопутствующей микробной флоры и т.д. Диагностика кандидозного вульвовагинита должна быть комплексной.

Несмотря на бурное развитие фармакологической индустрии, огромный выбор антимикотических препаратов, проблема лечения кандидозного вульвовагинита не теряет своей актуальности. Учитывая высокую частоту заболевания, длительное течение, частое рецидивирование процесса, можно предположить, что, вероятнее всего, в основе лежит необоснованный подход к диагностике и лечению данного заболевания. В качестве альтернативы при лечении рецидивов заболевания можно использовать итраконазол. Он имеет высокую активность ко всем видам *Candida*, в том числе нечувствительных к флуконазолу; убивает грибковую клетку — обеспечивает полное выздоровление; содержит активный метаболит гидроксиитраконазол, который пролонгирует терапевтическое действие за границы курса лечения.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, антимикотики, лечение.

Кандидозный вульвовагинит — инфекционное поражение слизистой вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Поражает, как правило, женщин репродуктивного возраста, реже встречается у девушек и женщин в периоде пери- и постменопаузы.

В последние годы распространенность кандидозного вульвовагинита неуклонно растет, его частота в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища составляет 30–45 %, во время беременности достигает 40–46 % и является одной из причин развития осложнений беременности. Кандидозный вульвовагинит обнаруживают у 30 % онкологических больных и у 64 % больных с различными эндокринными нарушениями. 75 % женщин репродуктивного возраста имеют по крайней мере один эпизод кандидозного вульвовагинита в течение жизни, а

50 % — и повторный эпизод. 5 % женщин планеты страдают рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом.

Возбудителями кандидозного вульвовагинита являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Грибы рода *Candida* — условно-патогенные микроорганизмы, в качестве сапрофитов обитают на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей.

В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, среди которых в подавляющем большинстве случаев (85–90 %) возбудителем является *C. albicans*.

© Яковлева Э.Б., Бабенко О.М., Чайка К.В.,
Пилипенко О.Н., 2013

© «Медико-социальные проблемы семьи», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

При назначении антибиотиков широкого спектра действия необходимо учитывать, что они подавляют не только патогенные бактерии, но и находящиеся во влагалище лактобациллы, являющиеся физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов (лактобациллы подавляют прикрепление *Candida* к клеткам эпителия и их размножение). В результате рН влагалищного содержимого увеличивается (сдвигается в щелочную сторону), процесс самоочищения влагалища нарушается. Кроме того, *Candida* обладают способностью использовать антибиотики в качестве источников питания. При этом создаются благоприятные условия для активного размножения *Candida* в половых органах женщины.

Хорошо известен и факт развития кандидозного вульвовагинита при беременности. Первый эпизод кандидозного вульвовагинита отмечается у многих женщин именно во время беременности. Частота кандидозного вульвовагинита у беременных достигает 40–46 %. Такая высокая частота обусловлена изменениями гормонального баланса во время беременности. Наиболее высокая степень колонизации отмечается в последнем триместре и у первородящих.

Кандидозный вульвовагинит — одна из болезней современной цивилизации. Развитию кандидозного вульвовагинита способствует ношение белья из синтетических тканей, плотно облегающего тело, в результате чего создается микроклимат с повышенной влажностью и температурой, что приводит к мацерации рогового слоя кожи, возникновению термостатных условий для развития местной микрофлоры, в том числе и кишечной. Вирулентность *C.albicans* увеличивается в условиях повышенной влажности (потливости). Поэтому ношение тесного синтетического нижнего белья, подмывание душем под напором, использование спреев, применение прокладок являются триггером развития реакции гиперчувствительности и предрасполагают к колонизации *Candida*.



Рисунок 1. Предрасполагающие факторы развития кандидозного вульвовагинита

Грибы рода *Candida* могут быть выделены из влагалища практически здоровых женщин при отсутствии клинических признаков кандидозного вульвовагинита (носительство). При определенных условиях под действием экзогенных и/или эндогенных факторов эти грибы становятся патогенными, вызывая заболевание.

Несмотря на наличие многочисленных исследований, способ заражения и пути передачи возбудителя при кандидозном вульвовагините остаются предметом дискуссии. Дрожжеподобные грибы попадают в половые пути женщины из кишечника, при контакте с экзогенными источниками инфекции, через бытовые предметы. Существуют данные, что при рецидивирующем кандидозном вульвовагините постоянным резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт. В тех случаях, когда грибы высеваются из влагалища, они почти всегда обнаруживаются и в фекалиях, причем у большинства и влагалищные, и интестинальные штаммы идентичны.

Предрасполагающие факторы развития кандидозного вульвовагинита представлены на рис. 1.

Обычно кандидоз возникает эндогенно как следствие дисметаболических расстройств и дисфункции иммунной системы. Возможно также заражение половым путем, хотя эта точка зрения все еще остается дискуссионной (несмотря на то, что партнеры могут быть носителями одного и того же штамма возбудителя).

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

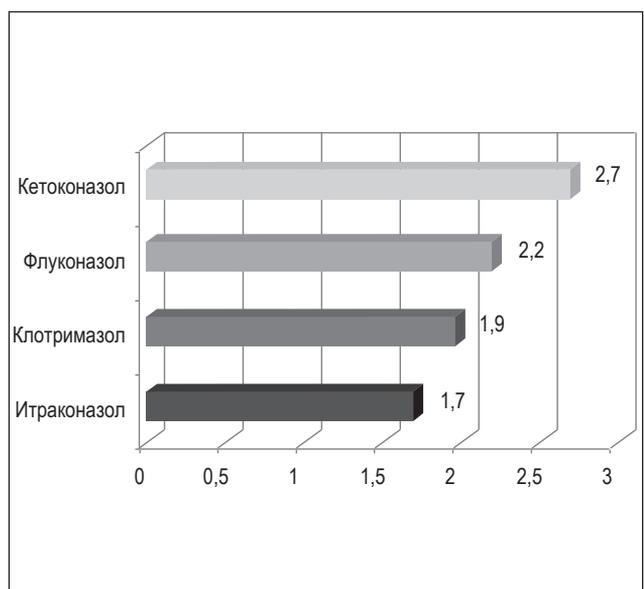


Рисунок 2. Снижение чувствительности *Candida* за последние 10 лет

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.

В этой последовательности отражены все этапы развития тяжелого кандидоза, однако в более легких случаях инфекция может стабилизироваться на одном из этих этапов.

При кандидозном вульвовагините инфекционный процесс затрагивает чаще только поверхностные слои эпителия влагалища. В силу существующего на этом уровне динамического равновесия между микроорганизмами (грибами), которые стремятся, но не могут проникнуть в более глубоко расположенные слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, который пытается, но не способен полностью элиминировать возбудитель, инфекция может персистировать десятки лет. А сдвиги этого равновесия могут привести либо к обострению заболевания, либо к ремиссии или выздоровлению.

В настоящее время различают 3 клинические формы кандидозного вульвовагинита:

- 1) кандидоносительство;
- 2) острая форма кандидозного вульвовагинита;
- 3) хронический (рецидивирующий) кандидозный вульвовагинит.

Кандидоносительство характеризуется отсутствием симптомов заболевания, однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища дрожжеподобные грибы рода *Candida* присутствуют в небольшом количестве ($<10^4$ КОЕ/мл). Бессимптомное носительство *Candida* отмечается у 15–20 % небеременных женщин репродуктивного возраста.

Острая форма кандидозного вульвовагинита характеризуется 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 микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища дрожжеподобные грибы рода *Candida* присутствуют в высоком титре ($>10^4$ КОЕ/мл).

Таблица 1. Сравнение МПК разных антимикотиков к грибам рода *Candida*

Препарат	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Флуконазол	1,0	64	4,9	3,6	2,6
Итраконазол	1,0	1,0	1,0	1,0	0,1

Таблица 2. Схема использования итраконазола

Стадия развития заболевания	Схема лечения
Острый вульвовагинальный кандидоз	— 200 мг 2 раза в день на протяжении 1 дня; — 200 мг 1 раз в день в течение 3 дней
Обострение хронического вульвовагинального кандидоза	— 200 мг 1 раз в день на протяжении 7 дней вместе с местной терапией, 200 мг в день в первый день мenses 4–6 месяцев; — эта же схема используется для лечения полового партнера

Длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 мес.

Хронический кандидозный вульвовагинит характеризуется длительностью заболевания более 2 месяцев. На коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофичности тканей.

При обследовании пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозом было выявлено, что грибы рода *Candida albicans* продуцируют эстрогенсвязывающие протеины, что может обуславливать снижение как биологической активности эстрогенов, так и их способности связываться с соответствующими рецепторами тканей-мишеней.

Нарушения иммунного статуса являются основой, на которой развивается кандидоз, который, в свою очередь, вызывает дальнейшие расстройства иммунной системы и нарушения нейроэндокринной регуляции, описанные как синдром кандидозной полиэндокринопатии.

После завершения курса лечения, несмотря на отрицательные результаты культурального исследования, эрадикация микроорганизма может быть неполной, что может привести к возникновению рецидивов, причем этиологическую роль в их развитии обычно играет тот же штамм. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит определяется как четыре или более обострения заболевания, доказанных микологически, в течение 12 месяцев и развивается примерно у 5 % пациенток с кандидозным вульвовагинитом. При этом у 50 % женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 мес. после успешного излечения острой формы.

Клинические проявления кандидоза разнообразны и зависят от характера предшествующих заболеваний, стадии патологического процесса, сопутствующей микробной флоры и т.д. 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, неприятный запах, усиливающийся после половых контактов.

Существуют ситуации, когда происходит инвазия паренхиматозных органов псевдогрибами с развитием в них микроабсцессов. В этом случае наступает диссе-

минированный или генерализованный кандидоз, который отличается торпидностью течения и характеризуется выраженной реакцией со стороны всех систем организма, вовлеченных в процесс.

Диагностика кандидозного вульвовагинита должна быть комплексной.

Ведущая роль в диагностике кандидозного вульвовагинита наряду с клиническими симптомами принадлежит микробиологическим методам исследования (микроскопия мазков вагинального отделяемого и культуральный метод исследования), диагностическая ценность которых достигает 95 %.

Микроскопическое исследование является одним из наиболее доступных и простых методов диагностики. Исследование проводят в нативных и окрашенных по Граму препаратах.

Культуральный метод — посев материала на питательную среду — позволяет определить количество, родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антифунгальным препаратам, а также определить характер и степень микробной обсемененности другими условно-патогенными бактериями.

В последние годы применяют методы экспресс-диагностики, которые в минимально короткие сроки с довольно высокой точностью позволяют выявить штаммы гриба при помощи готовых тест-систем с благоприятными средами для роста грибов. Использование экспресс-диагностики является весьма перспективным, не требует много времени, не вызывает затруднений, однако ее результаты не позволяют судить о сопутствующей флоре.

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

Кольпоскопический метод диагностики не является специфическим. 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 в вагинальном биотопе выделяют 3 формы *Candida*-инфекции влагалища:

- 1) бессимптомное носительство;
- 2) истинный кандидоз (высокая концентрация грибов сочетается с высокой концентрацией лактобацилл);
- 3) сочетанная форма бактериального вагиноза с кандидозным вульвовагинитом (грибы вегетируют при подавляющем преобладании облигатных анаэробов).

Такая нозологическая дифференциация целесообразна с точки зрения выбора рациональной этиотропной терапии.

Несмотря на бурное развитие фармакологической индустрии, огромный выбор антимикотических препаратов, проблема лечения кандидозного вульвовагинита не теряет своей актуальности. Учитывая высокую

частоту заболевания, длительное течение, частое рецидивирование процесса, можно предположить, что, вероятнее всего, в основе лежит необоснованный подход к диагностике и лечению данного заболевания.

Возбудителем хронического рецидивирующего вульвовагинита в 85 % случаев является смешанная кандидозная инфекция, устойчивая к широко используемым антимикотическим средствам.

Итраконазол имеет высокую активность ко всем видам *Candida*, в том числе нечувствительным к флуконазолу; убивает грибковую клетку — обеспечивает полное выздоровление; содержит активный метаболит гидроксиитраконазол, который пролонгирует терапевтическое действие за границы курса лечения. Концентрация в тканях гениталий в 4 раза выше, чем в крови. Схема использования итраконазола представлена в табл. 2.

Выводы

Разработка новых схем терапии кандидозного вульвовагинита с привлечением уже известных антимикотических препаратов адекватного спектра действия, с одновременным воздействием непосредственно на возбудитель и на все возможные системные резервуары дрожжеподобных грибов для исключения возможных рецидивов, является важной задачей.

Список литературы

1. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 80 с.
2. Серов В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения. / В.Н. Серов, В.Л. Тютюник // Фарматека. — 2005. — Т. 110, № 15. — С. 38-43.
3. Тютюник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: современные представления и основные принципы лечения / В.Л. Тютюник // Медицинский вестник. — 2005. — № 23. — С. 14-15.
4. Тютюник В.Л. Современные принципы профилактики и лечения вульвовагинального кандидоза / В.Л. Тютюник, Т.Э. Каранетян, А.А. Балушкина // Русский медицинский журнал. — 2010. — Т. 18, № 19. — С. 1186-1190.
5. Rapid testing for vaginal yeast detection: a prospective study / [Chatwani A.J., Mehta R., Hassan S. et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 196, № 4. — P. 309-314.
6. Del-Cura Gonzalez I. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. PRESEVAC project. / I. Del-Cura Gonzalez, Garcia-de-Blas G.F. // BMC Public Health. — 2011. — Vol. 31, № 11. — P. 63-65.
7. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis / [Esim B.E, Kars B., Karsidag A.Y. et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2010. — Vol. 282, № 5. — P. 515-519.
8. Fidel P. History and update on host defense against vaginal candidiasis / P. Fidel // Am. J. Reprod. Immunol. — 2007. — Vol. 57, № 1. — P. 2-12.
9. Falagas M.E. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review / M.E. Falagas, G.I. Betsi, S. Athanasiou // J. Antimicrob. Chemother. — 2006. — Vol. 58, № 2. — P. 266-272.

10. Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chromID *Candida* agar versus CHRO Magar *Candida* for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species / [Guzel A.B., Ilkit M., Akar T. et al.] // *Med. Mycol.* — 2011. — Vol. 49, № 1. — P. 16-25.

11. Kennedy M.A. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans *Candida* Species: New Insights / M.A. Kennedy, J.D. Sobel // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 2010. — Vol. 12, № 6. — P. 465-470.

12. Paul L. History and Update on Host Defense Against Vaginal Candidiasis / L. Paul, J. Fidel // *Am. J. of Reproductive Immunology.* — 2007. — Vol. 57, № 1. — P. 1-10.

13. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria / [Paulitsch A., Weger W., Ginter-Hanselmayer G. et al.] // *Mycoses.* — 2006. — Vol. 49, № 6. — P. 471-475.

14. Analysis of genital *Candida albicans* infection by rapid microsatellite markers genotyping / [Shi W.M., Mei X.Y., Gao F. et al.] // *Chin. Med. J.* — 2007. — Vol. 120, № 11. — P. 975-980.

15. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by *Candida* species / I. Stock // *Med. Monatsschr. Pharm.* — 2010. — Vol. 33, № 9. — P. 324-333.

16. Us E. Prevalence and phenotypic evaluation of *Candida dubliniensis* in pregnant women with vulvovaginal candidosis in a university hospital in Ankara / E. Us, S.A. Cengiz // *Mycoses.* — 2007. — Vol. 50, № 1. — P. 13-20.

17. Watson C. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis / C. Watson, H. Calabretto // *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* — 2007. — Vol. 47, № 4. — P. 262-272.

Получено 11.07.13 □

Яковлева Е.Б., Бабенко О.М., Чайка К.В., Пилипенко О.М.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Yakovleva E.B., Babenko O.M., Chayka K.V., Pilipenko O.N.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

КАНДИДОЗНИЙ ВУЛЬВОВАГІНІТ (ЛЕКЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ)

Резюме. В останні роки поширеність кандидозного вульвовагініту неухильно зростає, частота його становить 30–45 % у структурі інфекційних уражень вульви і піхви, а під час вагітності досягає 40–46 %. 75 % жінок репродуктивного віку мають принаймні один епізод кандидозного вульвовагініту протягом життя, а 50 % — і повторний епізод, 5 % жінок планети страждають від рецидивуючого кандидозного вульвовагініту.

Мета даної лекції — надати сучасні дані про етіологію, патогенез, клініку та підходи до лікування цієї патології.

Збудником кандидозного вульвовагініту є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. У даний час описано понад 170 біологічних видів дріжджоподібних грибів, серед яких у переважній більшості випадків (85–90 %) збудником є *C.albicans*.

Патогенез кандидозного вульвовагініту складний і недостатньо вивчений. Ураховуючи той факт, що штами *C.albicans*, виділені у хворих на кандидозний вульвовагініт і у носіїв, істотно не розрізняються за рядом біохімічних характеристик, можна зробити висновок про провідну роль стану макроорганізму в розвитку кандидозного вульвовагініту, а не властивостей збудника.

Клінічні прояви кандидозу різноманітні й залежать від характеру попередніх захворювань, стадії патологічного процесу, супутньої мікробної флори і т.д. Діагностика кандидозного вульвовагініту повинна бути комплексною.

Незважаючи на бурхливий розвиток фармакологічної індустрії, величезний вибір антимікотичних препаратів, проблема лікування кандидозного вульвовагініту не втрачає своєї актуальності. Зважаючи на високу частоту захворювання, тривалий перебіг, часте рецидивування процесу, можна припустити, що, найімовірніше, в основі лежить необґрунтований підхід до діагностики та лікування даного захворювання. Як альтернативу при лікуванні рецидивів захворювання можна використовувати ітраконазол. Він має високу активність до всіх видів *Candida*, у тому числі нечутливих до флуконазолу; вбиває грибкову клітину — забезпечує повне одужання; містить активний метаболіт гідроксіітраконазол, який пролонгує терапевтичну дію за межі курсу лікування.

Ключові слова: кандидозний вульвовагініт, антимікотики, лікування.

CANDIDAL VULVOVAGINITIS (LECTURE FOR DOCTORS)

Summary. In recent years, the prevalence of candidal vulvovaginitis has been steadily growing, its frequency is 30–45 % in the structure of the infectious lesions of the vulva and vagina, and during pregnancy — up to 40–46 %. 75 % of reproductive age women have at least one episode of candidal vulvovaginitis intra vitam, and 50 % — repeated episode. 5 % of women in the world suffer from recurrent candidal vulvovaginitis.

The purpose of this lecture was to present current data on the etiology, pathogenesis, clinical presentation and approaches to the treatment of this disease.

The causative agent of candidal vulvovaginitis are yeast-like fungi of the genus *Candida*. Currently, there have been described more than 170 biological species of yeast-like fungi, in the vast majority of cases (85–90 %) the causative agent is *C.albicans*.

The pathogenesis of candidal vulvovaginitis is complex and poorly understood. Given the fact that the strains *C.albicans*, isolated from patients with candidal vulvovaginitis and the carriers did not significantly differ on a number of biochemical characteristics, we can make a conclusion about the leading role of the host's status in the development of candidal vulvovaginitis, and not the properties of the pathogen.

Clinical manifestations of candidiasis vary depending on the nature of preexisting disease, the stage of the pathological process, concomitant microbial flora, etc. Diagnosis of candidal vulvovaginitis should be comprehensive.

Despite the rapid development of the pharmaceutical industry, huge number of antifungal drugs, the problem of the treatment of candidal vulvovaginitis is still topical. The high frequency of the disease, long-term course, the frequent recurrence of the process give possibility to conclude that most probably it is based on an unreasonable approach to the diagnosis and treatment of this disease. As alternative treatment in case of recurrent candidiasis itraconazole can be used. It has a high activity to all kinds of *Candida*, including nonsensitive to fluconazole; kills fungal cell — provides a complete recovery; contains hydroxiitraconazole — an active metabolite, which prolongs the therapeutic effect.

Key words: candidal vulvovaginitis, antifungal agents, treatment.