

С.С. Лубяная,
В.В. Макагонова, Р.А. Лыткин

Луганский государственный
медицинский университет,
Луганская областная
клиническая больница

РАЗЛИЧНЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Резюме

Гострий і рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз залишається найбільш актуальною проблемою практичної охорони здоров'я. Незважаючи на різноманітність антимікотичних засобів, які широко використовуються в лікуванні вульвовагінального кандидозу, частота рецидивуючих форм збільшується, що пов'язано з неконтрольним використанням антифунгальних препаратів і неадекватними режимами їх застосування. Запропоновано схеми лікування різних форм кандидозу, а також профілактика рецидиву на тлі антибіотикотерапії з використанням Ітракону.

Ключові слова

Гострий і рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз, профілактика, лікування, антибіотикотерапія, Ітракон®.

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) является одним из наиболее часто встречающихся проявлений кандидоза, который регистрируется в среднем у 75% женщин репродуктивного возраста, при этом грибковая инфекция нередко сочетается с хирургической, урологической, терапевтической, гинекологической патологией, что не только затрудняет диагностику, но и препятствует эффективному лечению основного заболевания [1, 5]. ВВК занимает до 45% в структуре инфекционных заболеваний вульвы и влагалища [4].

Возбудителем ВВК являются грибы рода *Candida*, который насчитывает около 200 видов. В качестве сапрофитов они обитают на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей. Несмотря на сохранение ведущей роли в этиологии кандидоза *C.albicans* (85-90%), за последние 10 лет в 2 раза увеличилась распространенность вагинального кандидоза, вызванного *non-albicans* видами *Candida* (*C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.guilliermondi*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*, *C.pseudotropicalis*), а внутри вида *C.albicans* растет число устойчивых к флуконазолу штаммов (от 20 до 35%) [2]. Почти половина всех случаев ВВК резистентна к обычной противогрибковой терапии.

По результатам проведенных многочисленных исследований, установлено, что **ВВК, вызванный *non-albicans* видами, протекает в хронической рецидивирующей форме; устойчив к препаратам, применяемым местно и к ряду системных антимикотиков. Кроме того, росту резистентности способствовало довольно долгое**

применение флуконазола, причем одной дозой. Так, например, *C.krusei* имеет генетическую устойчивость к флуконазолу, а в отношении *C.glabrata* эффект флуконазола имеет дозозависимый характер, и только при его применении в дозе 400-800 мг/сут. возможна элиминация возбудителя [10]. Особенностью современного ВВК является длительное течение, резистентное к проводимой терапии с переходом в рецидивирующую форму. Так, **формирование внутриклеточных фагосом, увеличение частоты *C.non-Albicans* до 32%, а также повышение устойчивости к флуконазолу в 29% у *C.Albicans* и до 57% у *C.non-Albicans* – являются причинами рецидивирования вульвовагинального кандидоза [3].**

Кандидоз не является инфекцией, передаваемой половым путем, но серьезно влияет на качество жизни пациенток [7]. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК) характеризуется длительностью заболевания более 2 мес. и наличием не менее 4 клинически выраженных эпизодов кандидозного вульвовагинита в течение года. Несмотря на широкий выбор антимикотических средств и системное применение антифунгальных препаратов, у 5-25% пациенток через 1-3 месяца после окончания лечения возникают рецидивы ВВК [8].

На сегодняшний день существует потребность в появлении новых фармакологических средств с максимально широким спектром действия, воздействующим на все виды грибов рода *Candida* и другие патогенные дрожжевые грибы. Такой широкий спектр воздействия необходим в связи со значительным увеличением частоты смешанных кандидозных вульвовагинитов, протекающих в

виде стертых и атипических форм заболевания, обусловленных не-*albicans* этиологией и грибами других родов [5]. Согласно схем ведущих мировых протоколов, лечение хронического РВК включает следующие задачи [9]:

- лечение фоновой патологии;
- купирование рецидива заболевания;
- длительное лечение в режиме поддерживающей антимикотической терапии.

Если говорить о нормальном микробиоценозе влагалища у женщин, то он представлен двумя группами микроорганизмов: постоянно живущие полезные микроорганизмы; постоянно живущие, потенциально опасные (условно патогенные) микроорганизмы (УПМО).

Грибковая флора является условно патогенной. Естественная среда обитания в организме человека – ротовая полость, кишечник, половые органы. При определенных условиях эти грибы способны бурно расти и обуславливать заболевание. Считается, что взрывообразный рост микроорганизмов может быть обусловлен как эндогенными, так и экзогенными факторами. Биологическими условиями выживания грибов являются:

- благоприятная температура роста (21-37 °С);
- благоприятная среда рН (6,0-6,5);
- тропизм к тканям, богатым гликогеном;
- продукция протеолитических и липолитических ферментов.

Характерными особенностями вагинальной микроэкологии являются: эстрогензависимость; динамическая изменчивость в разные периоды жизни и на протяжении менструального цикла; многокомпонентность видового состава микроорганизмов, включающего более 30 видов.

В структуре заболеваемости ВВК 72% составляют женщины репродуктивного возраста, поскольку именно этот период характеризуется большей эстрогенной насыщенностью. Пубертатный возраст и женщины в постменопаузе составляют только 28% в структуре заболеваемости ВВК.

Общезвестно, что факторами риска развития ВВК являются: беременность, контрацепция, прием антибактериальных препаратов, сахарный диабет, иммуносупрессия.

Первый эпизод ВВК у многих женщин отмечается именно во время беременности. Наиболее высокая степень колонизации отмечается в последнем триместре и у первородящих. Что объясняется гиперэстрогенизацией организма, накоплением гликогена во влагалищном эпителии, иммуносупрессорного действия высокого уровня прогестерона в сыворотке.

Использование КОК с высоким содержанием эстрогенов, которые повышают эффективность связывания дрожжеподобных грибов с эпителиальными клетками влагалища с последующим размножением гриба.

Давно отмечено, что длительное и бессистемное применение антибиотиков приводит к развитию кандидозной инфекции [2]. К кандидозу предрас-

полагают не только пероральные антибиотики, но также местные препараты, содержащие йод, вагинальные формы клиндамицина и метронидазола. Однако необходимо отметить, что антибактериальные средства выступают как фактор риска только на фоне существующего кандидоза и их влияние кратковременно. 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 [6]. При этом создаются благоприятные условия для активного размножения *Candida* в половых органах женщины.

Нарушения углеводного обмена, обусловленные сахарным диабетом, являются фактором, способствующим упорному течению ВВК с частыми рецидивами, плохо поддающимися терапии.

Иммунодефицитные состояния, иммуносупрессивная терапия, системные заболевания, приводящие к иммунной недостаточности, также способствуют возникновению и рецидивам ВВК. Особенно тяжело протекает кандидозная инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Существует несколько **клинических классификаций**, используемых в современной клинике. В зависимости от:

I. Клинического варианта течения три формы ВВК.

Кандидоносительство: жалоб и клиники нет; низкий титр *Candida* ($<10^4$ КОЕ/мл); почкующиеся формы и бластоспоры гриба, псевдомицелий отсутствует; доминируют лактобациллы (10^6 - 10^8 КОЕ/мл).

Острая форма ВВК: длительность не более 2 мес.; высокий титр *Candida* ($>10^4$ КОЕ/мл); высокий титр лактобацилл (10^6 - 10^8 КОЕ/мл); отсутствие диагностически значимых концентраций других УПМО; наличие тканевых реакций – налеты со слизистой снимаются с трудом; гифальная (мицелиальная) фаза развития гриба; яркая картина воспаления: гиперемия, отек, выделения, зуд, жжение.

Хроническая форма ВВК: более 2 мес., в течение года не менее 4-х эпизодов – РВК; отсутствие острых клинических проявлений; вторичные изменения: инфильтрация, лихенизация, атрофия слизистых; налеты на шейке и влагалище снимаются легко, остается гиперемированная слизистая, склонная к кровоточивости; основные механизмы РВК – реинфекция влагалища и неполная элиминация возбудителя.

II. В зависимости от локализации: вульвит, вагинит, кандидозный цервицит, кольпит, уретрит, бартолинит.

III. В зависимости от вагинального микроце-

ноза три форми кандиди-інфекції влагалища.

Бессимптомное кандидоносительство: клинические проявления заболевания отсутствуют; грибы в титре $\leq 10^2$ КОЕ/мл; доминируют лактобациллы 10^6 - 10^8 КОЕ/мл.

Истинный кандидоз: клиника ВВК, грибы как моно возбу́дители, в титре $>10^2$ КОЕ/мл, лактобациллы в титре $>10^8$ КОЕ/мл, другие УПМО в диагностически незначимых титрах.

Сочетание ВВК и бактериального вагиноза (БВ): дрожжи в полимикробных ассоциациях; грибы в титре $>10^4$ КОЕ/мл на фоне $>10^9$ КОЕ/мл облигатно анаэробных бактерий и гарднерелл; резкое снижение лактобацилл.

IV. В зависимости от осложнений.

1. Неосложненный ВВК: у здоровых небеременных женщин – легкий; у беременных – средней тяжести.
2. Осложненный ВВК: у больных с экстрагенитальной патологией; тяжелое течение; рецидивирующий (1 раз в месяц и чаще).

Клиника ВВК, вызванного *C.albicans* отличается от клинической картины, вызываемой *Candida non-albicans* (табл. 1).

На современном этапе применяются следующие эффективные методы диагностики:

1. Микроскопия мазков (нативные и окрашенные по Грамму препараты), наличие в них гриба, его мицелия или спор, состав микробов-ассоциантов и количество лейкоцитов. Чувствительность метода достигает 70%.
2. Культуральный метод (бактериологический посев) проводится, если при микроскопии возбу́дитель не обнаружен; при хроническом ВВК (обязательна видовая идентификация *Candida* и определение чувствительности к антифунгальным препаратам). Выделение более 10^2 КОЕ/мл при отсутствии клинических проявлений – бессимптомная колонизация или носительство.

Таблица 1. Особенности клинической картины при этиологически различных формах ВВК

Особенности	<i>C.albicans</i>	<i>Candida non-albicans</i>
густые творожистые выделения	+	-
массы размножающихся <i>Candida</i>	+	+
в острой стадии налеты плотно сидят, при отторжении – слизистая гиперемирована, склонна к кровоточивости	+	-
ХВВК – налеты незначительны	+	+
клиника скудная, слизистая сухая, гиперемии нет	-	+
гиперемия и отек половых губ	+	-
инфильтрация, трещины в области ануса, промежности, клитора	-	+
нетерпимое жжение, зуд	+	-
диспареуния	+	-
у женщин старше 35-40 лет	-	+
длительный прием КОК	-	+
налеты скудные, мелкоочечные	-	+
сопутствующий БВ	-	+
превалирует зуд над жжением	-	+

При этом диагноз ВВК выставляется только при наличии клинических проявлений и обнаружении более 10^2 КОЕ/мл.

Кроме того, возможно применение таких дополнительных диагностических исследований, как клинический анализ крови и мочи, анализ гликемического профиля крови с нагрузкой, исследование кишечной флоры.

Причем наиболее эффективным методом диагностики, по-прежнему, является микроскопия неокрашенного мазка.

Необходимо подчеркнуть, что кольпоскопия, ПЦР и определение титров антител к грибу- возбу́дителя в сыворотке крови не является методом диагностики ВВК!

«Согласно классификации вульвовагинального кандидоза (CDC, 2002 г.) кандидоз, вызванный не *Candida albicans*, относится к осложненным формам, а значит при лечении таких пациенток, а также больных с рецидивирующим кандидозом следует избегать применения антимикотиков в однократных дозировках» [10].

В лечении нуждаются только те пациентки, у которых есть жалобы и клиническая картина заболевания, подтвержденная микроскопически и/или бактериологически. Лечение не показано при обнаружении C.albicans и при отсутствии клинических симптомов заболевания.

Для терапии кандидозной инфекции сегодня используют 4 группы антимикотических средств системного и местного действия (согласно классификации Л.С. Страчунского, 1994 г.) [6, 7]:

1. Полиены: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин.
2. Имидазолы (кетоконазол, бутконазол, клотримазол, бифоназол, миконазол).
3. Триазолы: флуконазол, итраконазол.
4. Прочие препараты йода – бетадин, гризеофульвин, нитрофунгин, декамин.

Современное применение препаратов группы триазола связано с селективным угнетением цитохрома Р-450, медиаторных ферментов, что приводит к нарушению синтеза стерола, жизненно важной составляющей клеточной стенки гриба. Так, при остром ВВК мы применяли итраконазол (Итракон®, Фармак) по 200 мг 2 раза в день – 1 день, затем по 200 мг 1 раз в день в последующие 3 дня. При обострении хронического ВВК 200 мг 1 раз в день в течение 3-7 дней в комбинации с местной терапией.

Противорецидивная терапия при хроническом ВВК заключалась в использовании Итракона по 200 мг/сутки в 1 день цикла в течение 4-6 менструальных циклов.

При использовании системного препарата Итракон® мы получили минимальную продолжительность лечения при острых формах кандидоза, воздействие на широкий спектр возбу́дителя и высокий противорецидивный эффект. Из-за своей высокой липофильности Итракон® сохраняется в тканях после окончания приема препарата еще в течение 3-х суток, гарантируя

Таблиця 2. Схема профілактики ВВК Ітраконом при антибіотикотерапії

Длительность АБ-терапии	Схема профілактики
7 днів	по 2 капс. 1 раз в сут., на 3,4,5-й день
10 днів	по 2 капс. 1 раз в сут., на 6,7,8-й день
14 днів	по 2 капс. 1 раз в сут., на 3,4,5 і 10,11,12-й дні
20 днів	по 2 капс. 1 раз в сут. на 6,7,8 і 16,17,18-й дні

елиминацию возбудителя и предоставляя еще одно преимущество данного вида терапии.

Необходимо остановиться на местной терапии, особенно при использовании ее в случае острого ВВК, так как при хроническом РВВК этот метод лечения практически неэффективен. К преимуществам такой терапии относится ее безопасность, отсутствие всасываемости препаратов, высокая концентрация на слизистой оболочке и быстрый регресс клинических симптомов. Однако к ее недостаткам и разочарованию при ее использовании мы можем отнести частые рецидивы ВВК из-за неравномерного распределения препарата на поверхности слизистой, сохранение резервуаров инфекции, неудобство использования и местные аллергические реакции.

Лечение ВВК с позиций доказательной медицины [10,11]:

- при острых формах эффективен короткий курс как пероральной так и местной терапии азолами, допустима терапия одной дозой (А-I);
- при хронических (осложненных) – обязательно системная + местная терапия азолами (7 дней и более) + противорецидивная терапия (А-I).

В чем же заключается профилактика рецидивов ВВК и кому она должна проводиться?

- После основного курса при хроническом или рецидивирующем ВВК.

- После лечения острого ВВК и при наличии факторов риска.

- При применении антибиотиков, например, после лечения инфекций, передающихся половым путем, острых сальпингоофоритов, гнойных послеоперационных осложнений и т.д. В табл. 2 приводятся различные схемы профилактики ВВК при антибиотикотерапии (АБ-терапии).

Необходимо не забывать о критериях эффективности проведенной терапии, так как известно, что 96% врачей не проводят бактериологический контроль над лечением, что ведет к формированию рецидивов в 96% наблюдений. Таким образом, клинико-микологический контроль излеченности ВВК через 7 дней после окончания лечения при острой форме заболевания. При хроническом РВВК – клинико-микологический контроль в течение 3-х последовательных менструальных циклов, в 1 день по окончании менструации.

Анализ результатов проведенной работы, а также данных литературы позволяет сделать следующие выводы:

1. При рецидивирующем ВВК не назначать повторно препараты флуконазола, избегать применения антимикотиков в однократных дозировках.
2. При выборе препарата учитывать его антимикотический спектр, чтобы избежать селекции устойчивых штаммов и рецидива болезни, а также трансформации кандидоза в осложненную форму.
3. При РВК применение препарата Итракон® с учетом его широкого антимикотического спектра предпочтительнее.
4. Если провести культуральную диагностику с идентификацией возбудителя не представляется возможным, необходимо назначить системный антимикотик широкого спектра действия – Итракон®.

Список использованной литературы

1. Байрамов Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и патология шейки матки // Гинекология. - 2007. - Т.9, №1. - С. 134-139.
2. Краснополский В.И., Серова О.Ф. Клиническая эффективность орунга при хроническом вагинальном кандидозе // Рос.вестник акушера-гинеколога. - 2003. - №1. - С. 30-32
3. Кузьмин В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: от традиционных представлений к современным тенденциям // Гинекология. - 2011. - Т.13, №3. - С. 50-54.
4. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий в акушерско-гинекологической практике // StatusPraesens. - 2011. - №1. - С. 56-61.
5. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Применение сертаконазола у женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом // Русский медицинский журнал. - 2010 - Т.18, №19. - С. 1221-1224.
6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты // Гинекология. - 2011. - Т.13, №4. - С. 47-49.
7. Радзинский В.Е., Кира Е.Ф., Фурнье А. Излечим ли вульвовагинальный кандидоз? // Здоров'я України. - 2007. - №13/14. - С. 52-53.
8. Татарчук Т.Ф., Шевчук Т.В., Сухоробря Е.И. Хронический рецидивирующий кандидоз: причины и последствия с позиции гинеколога-эндокринолога // Международный эндокринологический журнал. - 2007. - №4. - С. 77-83.
9. Clinical practice for the management of Candidiasis: 2009 update by the Infections Diseases Society of America / P.G. Pappas // Clin. Infections Diseases. - 2009. - №48. - P. 503-535.
10. Pappas P.G., Rex J.H. et al. Guidelines for treatment of candidiasis // Clin Infect Dis. - 2004. - P. 562-573.
11. Sobel J. Vulvovaginal candidiasis // Lancet. - 2007. - Vol.369. - P. 1961-1971.

Надійшла до редакції 14.07.2014

DIFFERENT APPROACHES IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF ACUTE AND CHRONIC FORMS OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

S.S. Lubyana, V.V. Makagonova, R.A. Lytkin

Summary

Acute and recurrent vulvovaginal candidiasis remains the most urgent problem of practical health care. Despite the variety of antifungal agents that are widely used in the treatment of vulvovaginal candidiasis relapse rate-controlling forms is increased, due to the uncontrolled use of antifungals and inadequate modes of application. Schemes are proposed treatment of various forms of candidiasis, as well as prevention of recurrence by teak background antibiotic using Itrakon®.

Keywords: acute and recurrent vulvovaginal candidiasis, Itrakon®, prevention, treatment, antibiotic therapy.