

Современные стандарты терапии вульвовагинального кандидоза

М.Ю. Сергиенко

Запорожский государственный медицинский университет

Среди множества факторов высокой распространенности и рецидивирования вульвовагинального кандидоза основное внимание уделяется состоянию макроорганизма. Далеко не всегда существует возможность исключить провоцирующие факторы развития патологии или повлиять на течение predisposing состояний, поэтому основной принцип лечения – проведение кандидасупрессивной терапии. В статье рассматриваются различные виды антимикотической терапии в зависимости от формы заболевания, состава препаратов, механизма действия и пути введения, приверженности лечению.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, лечение.

По данным ВОЗ микозами поражено от 1/5 до 1/3 населения Земли, более трети (37,8%) из них вызывают дрожжеподобные (*Candida*) и плесневые грибы. Несмотря на успехи фармацевтической промышленности, внедрение новых технологий, за последние 20 лет наблюдается повышение частоты инфекционно-воспалительных заболеваний кандидозной этиологии в 15 раз.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – болезнь женщин репродуктивного возраста: резкое повышение частоты кандидоза отмечается к 20 годам с дальнейшим сохранением высоких показателей в течение 20 лет и снижением – после наступления менопаузы. В структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища ВВК составляет 30–45%.

До 25 лет около половины женщин имеют в анамнезе хотя один эпизод ВВК, подтвержденного врачом, а к менопаузе их количество возрастает до 75% [1, 2, 6].

Это связано с тем, что ведущая роль в колонизации влагалища представителями рода *Candida* отводится половым гормонам, которые избирательно ингибируют клеточный и гуморальный компоненты иммунного ответа, что приводит к развитию локализованного специфического иммунодефицита по отношению к антигенам грибов. Эстрогены и прогестерон, повышая avidность вагинального эпителия к *Candida* spp., создают необходимые условия для адгезии грибов на слизистой оболочке, которая благодаря высокому содержанию гликогена, служит для грибов источником энергии и стимулятором роста. В соответствии с особенностями гормонального гомеостаза в разные фазы менструального цикла максимально благоприятные условия для манифестации клинических проявлений кандидоза создаются в лютеиновую фазу и во время беременности.

В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, из них возбудителями урогенитального кандидоза являются: *S. albicans* – в 80% (за рубежом – в 45–70%), *S. glabrata* – в 15–30%, *S. tropicalis*, *S. krusei*, *S. parapsilosis* – в 4–7% случаев [4].

ВВК – наиболее часто употребляемое название заболевания, поскольку его основными клиническими проявлениями являются вульвит и вагинит. Однако по локализации описаны также кандидозный цервицит, уретрит, бартолинит.

На сегодняшний день выделяют следующие клинические формы ВВК:

- бессимптомное кандиданосительство (по данным ВОЗ – у 20% женщин);

- первичный эпизод (длительность не превышает 2 мес);

- хронический ВВК (ХВВК): рецидивирующий (РВВК) и персистирующий.

У пациенток, имеющих предрасположенность, кандидоз нередко рецидивирует, т. е. наблюдаются возвраты болезни после полного угасания клинических проявлений и восстановления нарушенных функций слизистой оболочки в процессе лечения. Если такие рецидивы наблюдаются не менее 4 раз в год, то заболевание классифицируют как хронический РВВК. Тактика лечения в этом случае отличается от таковой при спорадических эпизодах.

Другая форма течения хронической инфекции – персистирующий ВВК, при котором клинические симптомы сохраняются постоянно и лишь несколько стихают после лечения. Рецидивы следует отличать от обострений, которые развиваются не после болезни, а на фоне сохраняющейся клинической симптоматики. Разумеется, и подход к лечению в этом случае несколько иной, чем при других формах.

Если ранее хронизацию и рецидивирование заболевания объясняли реинфицированием (эндо- и/или экзогенным), то в настоящее время причиной этих явлений считают состояние макроорганизма, так как постоянно выделяется один и тот же штамм гриба. По данным А.Л. Тихомирова (2001), у каждой второй женщины рецидив заболевания возникает в интервале от нескольких дней до 3 мес после успешного излечения эпизода заболевания.

По мнению Н.В. Кунгурова (2008), половой путь передачи инфекции встречается в 30–40% случаев. Большинство исследователей едины во мнении, что дискуссии о половом пути передачи кандидоза половых органов можно считать закрытой – кандидоз не ассоциируется с заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП) [1]. Заболевание возникает эндогенно вследствие метаболических расстройств, дисфункции иммунной системы, изменений вагинального микробиоценоза.

Грибы семейства *Candida* в симбиотном количестве населяют слизистую оболочку влагалища у 10–30% здоровых женщин; кроме того, они входят в состав нормальной микрофлоры рта и толстой кишки большинства здоровых людей [1]. При определенных условиях под действием разрешающих экзо- и/или эндогенных факторов происходит трансформация сапрофитной формы грибов в вирулентную с развитием развернутой картины инфекции, вплоть до тяжелых форм заболевания с частыми рецидивами.

В большинстве случаев ВВК развивается спорадически. Тем не менее, в литературе выделяют факторы, способствующие и/или провоцирующие развитие ВВК. Рассматриваются поведенческие факторы: ношение тесной одежды и нижнего белья, использование гигиенических прокладок, частые половые контакты, оральный секс, гормональные контрацептивы и спермициды, особенности питания и гигиены.

Способствует развитию ВВК применение препаратов местного действия, содержащих клотримазол, метронидазол, использование системных антибиотиков. Антибактериальные препараты вызывают снижение количества лак-

то- и бифидобактерий, сдвиг влагалищного pH, подавление роста микроорганизмов, естественным образом ингибирующих рост грибов. Тетрациклины, цефалоспорины и ампициллин чаще других антибиотиков широкого спектра действия провоцируют развитие кандидоза.

К предрасполагающим факторам относится неконтролируемый сахарный диабет, прием иммунодепрессантов, генетическая предрасположенность.

Исследования показали, что у пациенток с РВВК регистрируют более высокую частоту специфических генных полиморфизмов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у них обнаруживаются определенные антигены системы Льюис в крови. Антигены этой системы синтезируются с помощью флукозилтрансферазы, кодируемой геном FUT3 (расположен в сегменте 19p13.3), являются компонентами экзокринных эпителиальных выделений, в том числе и влагалищных.

Персистенция ВВК может быть связана со снижением маннозсвязывающего лектина, который, взаимодействуя с сахарами на поверхности клетки *Candida*, запускает путь активации системы комплемента и приводит к гибели гриба с помощью комплемент-опосредованного фагоцитоза.

Беременность – один из наиболее распространенных предрасполагающих факторов: в этот период заболеваемость возрастает на 10–20% [4].

ВВК у беременных встречается в 30–40% случаев, а перед родами его частота достигает 44,4%. Высокий уровень половых гормонов способствует повышению содержания гликогена во влагалище, который является желанным источником энергии для роста грибов.

Беременные с ВВК могут быть источником как внутриутробного инфицирования плода, так и постнатального инфицирования новорожденного, риск передачи инфекции новорожденному в родах составляет примерно 70–85% [4].

Эпидемиологический анализ источников инфицирования новорожденных свидетельствует, что они инфицируются преимущественно материнскими штаммами *Candida* (King С.Т., 1998). Достоверными факторами риска развития диссеминированных форм кандидоза новорожденных являются очень низкая масса тела при рождении (<1500 г) и гестационный возраст меньше 32 недель, когда частота грибковых поражений составляет 2,0–4,5%, а летальность – 25–50%.

Установлено, что практически у всех здоровых доношенных новорожденных, которые «приобрели» *S. albicans* во время родов через естественные родовые пути, развивается молочница (стоматит) и/или пеленочный дерматит, достигающие пика клинической симптоматики на 3–4-й неделе (Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Ubertragung, 1998). В Германии профилактическое лечение кандиданосительства на последних неделях беременности уменьшило частоту пеленочного дерматита и стоматита на 4-й неделе жизни ребенка с 10% до 2% (W. Mendling, 2008).

Острый генитальный кандидоз характеризуется ярко выраженной воспалительной картиной. Основные жалобы и симптомы при кандидозном вульвовагините это зуд и жжение, постоянные или усиливающиеся во второй половине дня, вечером, ночью, после длительной ходьбы, а у пациентов с атопической предрасположенностью – под действием множества разных факторов. Сильный, постоянный зуд сопровождается расчесами, нередко ведет к бессоннице, неврозам. Чувство зуда и жжения, боль, особенно в области расчесов, препятствуют мочеиспусканию и могут приводить к задержке мочи. Болезненность и чувство жжения во влагалище усиливаются во время коитуса, приводят к появлению страха перед половым сношением и расстройству половой жизни. При поражении близлежащих кожных по-

кровов отмечаются гиперемия, мацерация кожи, отдельные пустулезные элементы, зуд в области заднего прохода.

Важным симптомом ВВК является лейкорея различной интенсивности: от полного отсутствия выделений и ощущения «сухости» до обильной бели, которые чаще белого цвета, густые (сливкообразные) или хлопьевидные, творожистые, пленчатые, с нерезким, кисловатым запахом или водянистые, с творожисто-крошковатыми вкраплениями.

В плане дифференциальной диагностики схожие симптомы имеют две другие наиболее частые инфекции влагалища – бактериальный вагиноз и трихомониаз. Симптомы бактериального вагиноза, как правило, возникают в первую неделю менструального цикла и самостоятельно проходят в середине цикла. Рецидив бактериального вагиноза иногда следует за рецидивом вагинального кандидоза.

Для острого трихомониаза характерны зуд и более выраженное жжение. Выделения, как правило, более обильные, жидкие, пенистые.

Микроскопия нативного препарата или окрашенного мазка – наиболее простой и доступный метод выявления гриба, его мицелия и спор. Культуральная диагностика рекомендуется лишь в некоторых случаях:

- для подтверждения диагноза при отрицательном результате микроскопии и наличии типичной клиники;
- для видовой идентификации при подозрении на нетипичную этиологию;
- для определения чувствительности к антимикотикам (обычно вместе с видовой идентификацией) [4].

Терапия ВВК является достаточно трудной задачей и зависит от клинической формы заболевания, состояния макроорганизма. Основной целью лечения является прежде всего эрадикация возбудителя инфекции, при отсутствии отрицательного воздействия препаратов на организм человека. Принципы терапии различных клинических форм заболевания имеют существенные отличия в способе введения лекарственных веществ, дозе и продолжительности лечения [6].

Существуют ситуации, когда возникает необходимость лечить кандиданосительство: если оно грозит перейти в стадию острого кандидоза (у ВИЧ-инфицированных, при полиорганных поражениях, нейтропении); при наличии факторов риска (в том числе предстоящие инвазивные вмешательства); в случае риска передачи *Candida* от матери к плоду во время беременности и родов; когда инфицирование опасно для полового партнера (страдающего декомпенсированным сахарным диабетом, принимающего цитостатики, глюкокортикоиды и т.д.) [1].

Лечение острого ВВК (ОВВК) не вызывает затруднений. При первичном эпизоде ВВК используют местную терапию, при повторном эпизоде лечение проводят в пролонгированном режиме или можно усилить однократный прием системного антимикотика. Лечение неосложненного заболевания приводит к положительному результату в 90% случаев даже при назначении однократной дозы пероральных или короткого курса местных антимикотиков.

В случае ОВВК медикаментозная профилактика рецидивов обсуждается при наличии провоцирующих и/или предрасполагающих состояний. В первом случае предпочтение отдают превентивной терапии системными антимикотиками (например: прием флуконазола на фоне антибактериальной терапии), во втором – топической терапии в пролонгированном режиме (применение вагинальных свечей у больных сахарным диабетом).

В терапии ХВВК профилактика рецидивов составляет неотъемлемую часть основной схемы лечения.

Если ранее хронизацию и рецидивирование заболевания объясняли реинфицированием или неадекватно назна-

ченным лечением, то в настоящее время основное внимание отводится состоянию макроорганизма. Далекое не всегда мы можем исключить провоцирующие факторы или повлиять на течение предрасполагающих состояний, поэтому основной принцип – это проведение длительной кандидасупрессивной терапии.

По мнению Н.В. Кингурова, наиболее адекватная профилактика рецидивов ВВК проводится с использованием как местных, так и системных препаратов [4]. При лечении хронического РВВК начальный курс состоит из приема флуконазола по 50 мг ежедневно в течение 14 дней или по 150 мг 1 раз в 3 дня в течение 2 нед (всего на курс 14 таблеток по 50 мг или 5 таблеток по 150 мг). Профилактический курс: флуконазол по 150 мг 1 раз в неделю в течение 3–4 мес.

При тяжелом рецидивирующем ВВК флуконазол принимают по схеме 150 мг каждые 72 ч в течение 9 дней, после чего лечение продолжают по 150 мг в неделю на протяжении длительного времени. Эффективность супрессивной схемы лечения РВВК составляет 90%. В качестве альтернативной схемы лечения назначают итраконазол по 200 мг два раза в сутки в течение одного дня каждого месяца или вагинальные свечи.

В случаях персистирующего ВВК начальный курс проводится такой же, как при хроническом рецидивирующем кандидозе. Поддерживающая терапия состоит в постоянном приеме противокандидозных препаратов: флуконазол (по 150 мг) 1–2 раза в месяц в течение 12–24 мес.

Обобщая схемы лечения ведущих мировых протоколов, А.В. Савельева и соавторы (2013) дают следующие рекомендации. В терапии хронического РВВК решаются следующие задачи: лечение фоновой патологии, купирование рецидива заболевания, длительное лечение в режиме поддерживающей антимикотической терапии. Купирование рецидива (одно из лекарственных средств): флуконазол (100 мг, 150 мг, 200 мг в 1-й, 4-й, 7-й дни терапии); итраконазол 200 мг 2 раза в течение одного дня или 200 мг в сутки 3 дня; интравагинальные препараты. Поддерживающая терапия (оптимально 6 мес): флуконазол (100 мг, 150 мг, 200 мг) 1 раз еженедельно; интравагинальные антимикотики (частота зависит от действующего вещества и его дозы в препарате).

Таким образом, при лечении пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозом используется двухэтапная схема: элиминация возбудителя и поддерживающая противорецидивная терапия (Жук С.И., 2007).

В соответствии с классификацией Л.С. Страчунского и соавторов [7] для лечения кандидозного вульвовагинита в настоящее время используют следующие основные антимикотические препараты местного или системного применения:

- полиенового ряда (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В);
- имидазолового ряда (клотримазол, кетоконазол, сертаконазол, эконазол, омоконазол, миконазол, бифоназол, гинезол и др.);
- триазолового ряда (флуконазол, итраконазол);
- прочие препараты (гризеофульвин, флуцитозин, хлорнитрофенол, препараты йода и др.).

Для практикующего врача очень важно ориентироваться во всем многообразии противогрибковых препаратов, поскольку на современном этапе при их доказанной эффективности на первый план выступает комплаентность, или приверженность к лечению. Тут следует учитывать психологические особенности пациенток, их образ жизни и финансовые возможности, путь введения, форму выпуска, кратность использования, наличие неприятных ощущений, предшествующий опыт использования тех или иных лекарственных средств.

Преимуществами местных средств являются безопасность (системная абсорбция практически невелика или отсутствует) и создание очень высоких концентраций антимикотика непосредственно в очаге поражения. Интравагинальный путь введения позволяет достичь высокой концентрации низкими дозами препарата. При этом снижается вероятность формирования резистентности, отсутствует системного эффекта значительно снижает риск развития побочных эффектов. Кроме того, препараты местного действия быстрее оказывают клинический эффект, что делает их предпочтительными при выраженных клинических симптомах заболевания.

Большая возможность для персонализированного подхода к лечению пациенток дает линия препаратов ООО «Фармекс Групп», который представляет молекулы, уже занявшие свое достойное место среди местных антимикотиков: сертаконазол, эконазол и кетоконазол. Доступная цена препаратов и одновременно высокое качество, обеспеченное соответствием производства европейским стандартам для фармацевтической промышленности GMP EC (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), позволяют специалистам шире использовать их в своей практике.

Азоловая структура сертаконазола, эконазола и кетоконазола препятствует синтезу эргостерина (эргостерола), одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки, обуславливая тем самым фунгистатический эффект. Непосредственной мишенью для действия азолов является фермент С-14 α -деметилаза ланостерола, участвующий в синтезе эргостерола. Препараты для местного применения при создании высоких концентраций в месте действия могут действовать фунгицидно в отношении некоторых грибов.

Эконазол ингибирует биосинтез триглицеридов и фосфолипидов грибов, нарушает окислительную и перекисную активность ферментов, что приводит к созданию токсических внутриклеточных концентраций перекиси водорода (может вызвать повреждение субклеточных органелл) и клеточному некрозу.

Препараты ООО «Фармекс Групп»: сертаконазол, эконазол и кетоконазол – эффективны в отношении патогенных дрожжевых грибов (*Candida albicans*, *Candida spp.* и *Malassezia furfur*), дерматофитов (*Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporium spp.*) и возбудителей, которые вызывают инфекционные заболевания кожи и слизистых оболочек, в том числе в отношении грамположительных штаммов (*Staphylococcus*, *Streptococcus*). Такой широкий спектр действия необходим в связи со значительным увеличением частоты смешанных вульвовагинитов, кандидозных вульвовагинитов, протекающих в виде стертых и атипических форм заболевания, обусловленных не-*albicans* этиологией и грибами других родов [2, 3, 5].

Особенностью сертаконазола является высокая фунгицидная активность, возможность однократного применения, отсутствие системной абсорбции. Сертаконазол является производным бензотиафена и имидазола. Бензотиафен (конкурентный антагонист триптофана) провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, образование в ней воронок и пор, массивный выход цитоплазмы и АТФ, что приводит к ее гибели, т. е. оказывает фунгицидный эффект. Благодаря такому механизму действия риск развития рецидивов является минимальным. Бензотиафен обладает высокой липофильностью, чем усиливает проникновение сертаконазола в кожу и ее придатки.

Кроме того, сертаконазол не подавляет нормальной микрофлоры влагалища (Р.Е. Нау, 1998), обладает отличным профилем безопасности даже в случаях передозировки и

длительного применения, что выгодно отличает его от других противогрибковых средств. Помимо индивидуальной переносимости, противопоказаний к его назначению нет. Клинические опыт свидетельствует о том, что основная часть пациенток отмечают исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания уже на следующий день после применения препарата, необходимость в повторном курсе терапии возникает при осложненном ВВК (наличии провоцирующих факторов или предрасполагающих состояний).

Немаловажное значение имеет приверженность лечению, которая напрямую зависит от того, насколько врачебные назначения вменяются в привычный распорядок жизни пациента. В среднем только треть пациентов в точности соблюдают все врачебные рекомендации. Согласно систематическому обзору 2001 года, объединившему результаты 76 исследований, комплаентность ухудшается параллельно росту частоты приема/применения лекарственных средств: при необходимости однократного приема врачебные рекомендации соблюдают в среднем 79% пациентов, двукратного – 69%, трехкратного – 65% [1]. Возможность однократного применения – это еще одно преимущество сертраконазола.

В соответствии с современными стандартами топическим антимикотикам отдается предпочтение в лечении кандидозности и острого ВВК, они могут использоваться самостоятельно или в комбинации с системными антимикотиками при купировании рецидива ХВВК, применяться длительно в режиме поддерживающей терапии.

Учитывая скорость развития терапевтического эффекта, высокую эффективность и безопасность, удобство применения, отсутствие системной абсорбции препарата, высокие концентрации вещества в просвете влагалища, сертра-

коназол имеет высокое соотношение по показателям успех/риск и может быть рекомендован в качестве средства первого выбора при лечении ОВВК. При наличии провоцирующих факторов или предрасполагающих состояниях следует обсуждать необходимость системной терапии или повторного использования сертраконазола.

Для пациенток с невысоким уровнем достатка при ОВВК альтернативой является удобный короткий трехдневный курс эконазола. При его эффективности препарат можно использовать в дальнейшем в случаях осложненно-го ОВВК.

В случае ХВВК в соответствии с мировыми протоколами при купировании рецидива длительность топической терапии составляет 7–14 дней (эконазол, кетаконазол). В качестве поддерживающей терапии (оптимально 6 мес после купирования рецидива) чаще рекомендуется кетоконазол.

Грибы куда древнее человечества, они научились выживать и приспосабливаться в различных условиях, что объясняет растущую резистентность патогенных грибов. Может быть, именно поэтому ВВК является серьезнейшей медико-социальной проблемой, а его лечение сопряжено с большими трудностями. Важно понимание того, что эта патология возникает вследствие не инфицирования, а дисгормональных, иммунодефицитных и других патологических состояний организма. Терапевтическая схема при генитальном кандидозе обязательно должна включать коррекцию всех факторов риска, приводящих к развитию заболевания, и персонализированное назначение антимикотических препаратов. Большие возможности для такого подхода к лечению пациенток дает линия препаратов ООО «Фармекс Групп»: сертраконазол, эконазол и кетоконазол.

Сучасні стандарти терапії вульвовагінального кандидозу

М.Ю. Сергієнко

Серед багатьох факторів високої поширеності та рецидування вульвовагінального кандидозу головну увагу приділяють стану макроорганізму. Не завжди існує можливість виключити провокувальні фактори розвитку патології або вплинути на перебіг сприяючих станів. Тому головним принципом лікування є проведення кандидасупресивної терапії. У статті розглядаються різні види антимікотичної терапії залежно від форми захворювання, складу препаратів, механізму дії та шляху введення, прихильності лікуванню.

Ключові слова: вульвовагінальний кандидоз, лікування.

Modern standards of treatment of vulvovaginal candidiasis

M. Yu. Sergienko

Among the many factors of high prevalence and recurrence of vulvovaginal candidiasis focuses of the microorganism. It not always is possible to eliminate the triggers of disease or affect the course of predisposing conditions, so the basic principle of treatment - holding kandidasuppressivnoy therapy. The article discusses the various types of antimycotic therapy, depending on the form of the disease, the composition of drugs, mechanism of action and route of administration, adherence to treatment.

Keywords: vulvovaginal candidiasis treatment.

Сведения об авторе

Сергиенко Марина Юрьевна – Запорожский государственный медицинский университет, 69001, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26. E-mail: smugynec@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вульвовагінальний кандидоз: як уникнути рецидивів. Клиническая лекция / А.В. Соловьева, Н.Д. Плаксина, Г.А. Сильвестрова: под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesentis, 2013. – 16 с.
2. Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Клиническая эффективность орунга-ла при хроническом вагинальном кандидозе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 1. – С. 30–32.
3. Кузьмин В.Н. Современные аспекты терапии кандидозного вульвовагинита // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 94–96.
4. Кунгуров Н.В. Современные пред-

- ставления о лечении урогенитального кандидоза / Н.В. Кунгуров, Н.М. Герасимова, И.Ф. Вишневская // Здоровоохранение Урала. – 2002. – № 3 (9). – С. 15–22.
5. Минкина Г.Н. Лечение острого кандидозного вульвовагинита // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 208–209.

6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.П. Вагинальный кандидоз: этиология, клиника, диагностика, принципы терапии // Контрацепция и здоровье. – 2002. – № 1. – С. 3–8.
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – М., 2000. – 189 с.

Статья поступила в редакцию 14.07.2015