

Современные принципы диагностики и терапии вульвовагинального кандидоза

д.м.н. В.Л. Тютюнник, к.м.н. Т.Э. Карпетян, А.А. Балушкина

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России, Москва

Анализ медицинской литературы последних лет показывает возросший интерес к проблеме микозов вообще и кандидоза слизистых оболочек, в частности. Во многих странах мира, в том числе и в России, отмечен рост вагинальных инфекций, которые прочно занимают ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Одной из наиболее частых причин обращения женщин к врачу являются генитальные поражения, обусловленные дрожжеподобными грибами – вульвовагинальный кандидоз [2,7,9,11].

По данным литературы, **75% женщин репродуктивного возраста имеют, по крайней мере, один эпизод вульвовагинального кандидоза.** У беременных данное заболевание встречается в 30–40% случаев, перед родами этот показатель может достигать 45–50% [1,4,10,13].

Грибы принадлежат к эукариотным микроорганизмам растительного происхождения. Помимо высокого уровня клеточной организации, микроорганизмы этой группы характеризуются морфологическим разнообразием, сложными жизненными циклами, половыми и бесполовыми циклами размножения. Достаточно часто грибы существуют в виде полноклеточных микроорганизмов (дрожжи, дрожжеподобные грибы) [2,12].

К настоящему времени описано более 100 биологических видов дрожжеподобных грибов, среди которых наиболее частыми возбудителями вульвовагинального кандидоза (у 85–90% пациенток) являются *Candida albicans*. Среди других видов *Candida* клиническое значение имеют преимущественно *C. glabrata* (5–10%), *C. tropicalis* (3–5%), *C. parapsilosis* (3–5%), *C. krusei* (1–3%). Спектр клинических проявлений вульвовагинального кандидоза обусловлен различными факторами, в том числе видовой принадлежностью дрожжеподобных грибов. Нередко данное заболевание приобретает рецидивирующее течение, трудно поддающееся терапии. Имеются данные о снижении чувствительности грибов *Candida* к противогрибковым препаратам, что может являться одной из причин рецидивов кандидоза-инфекции [3,5,12].

В развитии кандидоза 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 [3,5,8].

При поражении генитального тракта женщины наиболее приемлемым названием заболевания считается вульвовагинальный кандидоз (или кандидозный вульвовагинит), поскольку поражение вульвы, как правило, обуславливает основную часть клинической картины. Соответственно локализации можно выделять, помимо вагинита и вульвита, кандидозные цервицит, кольпит, уретрит, бартолинит и т.д.

При вульвовагинальном кандидозе инфекционный процесс чаще всего локализуется в поверхностных слоях эпителия влагалища. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время ввиду возникновения динамического равновесия между грибами, которые не проникают в более глубокие слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, сдерживающим такую возможность, но не способным полностью элиминировать возбудитель. Изменения этого равновесия приводят либо к обострению заболевания, либо к выздоровлению или ремиссии [1,6,9].

Кандидозная инфекция часто связана с нарушениями микроценоза влагалища. В зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют **3 формы Candida-инфекции влагалища**: бессимптомное кандидоносительство, истинный кандидоз и сочетание вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза [3].

Принципиально важно различать два варианта поражения слизистых оболочек: с инвазией *Candida spp.* и без последней.

Инвазивный кандидоз слизистых оболочек характеризуется развитием их фибринозного воспаления (в типичных случаях – так называемой «молочницей»), а при морфологических исследованиях мазков и биоптатов обнаруживают псевдомицелий и почкующиеся дрожжевые клетки.

По особенностям клинической картины выделяют псевдомембранозную (молочница) и эритематозную/атрофическую формы заболевания. Кроме того, в зарубежной литературе нередко употребляются термины «осложненный» и «вторичный». К осложненному кандидозу относят как хронические формы, так и нетипичную этиологию, выраженные клинические проявления, течение на фоне тяжелых предрасполагающих состояний (сахарный диабет, иммунодефицит), т.е. случаи, плохо поддающиеся терапии. К вторичному вульвовагинальному кандидозу обычно относят случаи возникновения инфекции на фоне существующего неинфекционного поражения половых органов.

При **неинвазивном кандидозе** клиническая картина существенно варьирует. Переходу кандидоносительства в заболевание способствует наличие в макроорганизме нарушений в неспецифическом и специфическом звеньях резистентности на местном и системном уровнях.

В течении заболевания выделяют острую (свежую, или спорадическую) и хроническую формы. Острая форма протекает не более 2 мес. Для вульвовагинального кандидоза вообще характерны рецидивы. Тем не менее рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз рассматривается, как особый вариант течения хронической формы заболевания [3,4,13].

В этом случае под рецидивированием понимают не просто повторное появление симптомов, но довольно частое (4 и более эпизодов в течение 1 года) их возникновение, чередующееся с неманифестными периодами, в течение которых во влагалище могут обнаруживаться *Candida spp.* (или не обнаруживаться в ближайшие после проведенного курса лечения сроки). Другим, более тяжелым вариантом течения хронической формы является персистирующий вульвовагинальный кандидоз. При нем симптомы заболевания сохраняются постоянно с той или иной степенью выраженности, обычно стихая после проведенного лечения.

Клиническая картина вульвовагинального кандидоза обычно характеризуется следующими симптомами:

- обильными или умеренными творожистыми выделениями из половых путей;
- зудом, жжением, раздражением в области наружных половых органов;
- усилением зуда во время сна или после водных процедур и полового акта;
- неприятным запахом, усиливающимся после половых контактов.

Одной из основных особенностей течения генитального кандидоза является его частое сочетание с бактериальной условно-патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

Диагноз вульвовагинального кандидоза основывается на оценке данных анамнеза, субъективных и объективных клинических признаках, результатах лабораторного обследования.

Основными методами диагностики урогенитального кандидоза являются [2,3,11]:

- Микроскопия мазков вагинального отделяемого в нативных и окрашенных по Грамму препаратах. Данный метод позволяет определить наличие гриба, его мицелия или спор; выявить наличие микробов – ассоциантов; определить принадлежность к облигатно-анаэробным видам или лактабактериям.
- Культуральный метод – посев материала на питательную среду Сабуро. Данный метод позволяет определить родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антифунгальным препаратам, выявить степень колонизации, наличие сопутствующей бактериальной флоры.

- Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) основан на обнаружении в исследуемом материале единичных молекул ДНК возбудителей. Это самый чувствительный метод диагностики инфекций, полезен для поиска возбудителей, невидимых в обычном мазке и плохо растущих на питательных средах. Однако для диагностики кандидоза использовать метод ПЦР – неоправданная роскошь (метод дорогой и трудоемкий). Именно поэтому главный критерий необходимости лечения – это специфические жалобы, подтвержденные результатами бакерископии и/или посева.

Исследования проводят до лечения и через 7–10 дней после лечения и восстановления микробиотоза влагалища. Кандидоз не относится к числу классических заболеваний, передающихся половым путем, это внутреннее состояние, причиной которого является снижение иммунитета. Поэтому при длительно текущем, рецидивирующем, плохо поддающемся лечению кандидозе необходимо искать патологию в организме, которая может вызывать иммунодефицит, проявляющийся, в частности, кандидозом.

По показаниям или в случаях тяжелого течения заболевания используются дополнительные методы обследования:

- клинический анализ крови и мочи;
- анализ гликемического профиля с нагрузкой;
- оценка состояния микроциркуляции кишечника;
- обследование на сопутствующие инфекции, имеющие сходные клинические проявления: сифилис, генитальный герпес, гонорея, трихомониаз, бактериальный вагиноз и т.д.

Причинами **стойкого кандидоза** являются:

- Наличие хронической инфекции половой системы или любой другой системы организма. Иммунная система истощается в борьбе с хроническим воспалением, и это проявляется в том числе и кандидозом.
- Заболевания, передающиеся половым путем.
- Хронические заболевания (например, почек, печени).
- Хронические заболевания кишечника (колит, дисбактериоз).
- Гормональные нарушения (сниженная функция щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение).
- Прием гормональных препаратов: преднизолона, дексаметазона, метилпреднизолона (для лечения иммунных нарушений, гиперандрогении).
- Прием антибиотиков, вызывающих иммунодефицит и дисбактериоз кишечника. Резервуар кандидоза в организме – кишечник, отсюда грибы попадают в другие места обитания.
- Неправильное питание (в частности, избыток сладкого) также может приводить к развитию дисбактериоза и размножению грибов.
- Неправильное применение эубиотиков.

Все вышесказанное показывает, что кандидоз – это маркер неблагополучия в организме, и, кроме специфического лечения противогрибковыми препаратами, он требует полноценного обследования и устранения первопричины иммунодефицита.

Возникая как внутреннее состояние, кандидоз может передаваться половым путем. Поэтому лечение назначают обоим партнерам, хотя до настоящего времени целесообразность лечения полового партнера не доказана.

Терапию урогенитального кандидоза проводят только при наличии клинических признаков вульвовагинита и при выявлении *Candida* при микроскопии или культуральном исследовании. При бессимптомном носительстве лечение не требуется.

Новые сведения об этиологии, эпидемиологии и патогенезе вульвовагинального кандидоза внесли изменения в укоренившиеся в последние десятилетия подходы к терапии. Так, некоторые из них теперь признаются необоснованными. Практика показывает, что часто контакт грибов рода *Candida* и слизистых оболочек формирует транзитное кандидоносительство, не требующее назначения антифунгальной терапии. Однако при изменениях в системе резистентности макроорганизма может происходить интенсивный рост грибов и устойчивая колонизация слизистых оболочек [2,3,9,12].

Препараты для **лечения** кандидоза делятся на системные и местные. Системные – это таблетки, принимаемые внутрь, действующие прежде всего в кишечнике, а потом всасывающиеся в кровь и проникающие во все органы и ткани организма. Вне беременности такой прием препаратов является основным и предпочтительным по сравнению с местным, поскольку основной очаг грибов находится в кишечнике, и именно там нужно их уничтожить в первую очередь. Кроме того, даже во влагалище грибы живут в толще стенок, а местные препараты действуют только на поверхности, уменьшая проявления кандидоза, но не убивая полностью ее возбудителя. Местное лечение – это свечи, влагалищные таблетки и кремы. Оно может сочетаться с системным, а во время беременности является в некоторых случаях предпочтительным. Существует множество препаратов и схем лечения урогенитального кандидоза. Однако нет оптимального препарата, который отвечал бы всем требованиям и имел стопроцентную эффективность.

По результатам сравнительных исследований, не способствует сокращению рецидивов заболевания лечение антимикотиками местного действия, так как не исключается возможность источника реинфекции в кишечнике. Многие пациентки считают местную терапию неприятной процедурой и преждевременно прекращают лечение. Опросы свидетельствуют, что пациентки предпочитают пероральный способ лечения вульвовагинального кандидоза интравагинальному. Кроме того, местным препаратам свойственны многочисленные недостатки. Эти средства часто бывают неэффективными по причине того, что грибы рода *Candida* быстро развивают устойчивость к их действию. Применение препаратов этой группы характеризуется высокой частотой рецидивов. Существует также ряд чисто функциональных недостатков: местные препараты неудобны в применении и требуют длительного и скрупулезного соблюдения режима лечения. При их

использовании не исключается развитие побочных эффектов в виде местного раздражения компонентами препарата [4,5,7,13].

Планируя противогрибковую терапию, необходимо уделить особое внимание влиянию препарата на возбудителя (фунгистатическое или фунгицидное), а также на макроорганизм (учитывается как состояние иммунной системы, так и индивидуальная чувствительность к данному веществу).

Лекарственные средства, применяемые для лечения вульвовагинального кандидоза, должны отвечать следующим требованиям:

- иметь широкий спектр действия;
- обладать избирательным противогрибковым (фунгицидным или фунгистатическим) действием;
- иметь минимальную частоту выработки резистентности у возбудителей;
- быть хорошо совместимым с препаратами других фармакологических групп;
- быть нетоксичным даже в случае длительного применения;
- быть устойчивым и хорошо всасываться из желудочно-кишечного тракта;
- длительно действовать;
- быть экономически доступным.

Наиболее современным методом лечения кандидоза вообще и кандидозного вульвовагинита, в частности, является применение системных противогрибковых средств.

К преимуществам системной терапии вульвовагинального кандидоза относятся:

- удобство применения препаратов,
- минимальные продолжительность лечения и доза препарата при острых формах,
- воздействие на возбудителя любой локализации,
- высокий противорецидивный эффект.

Препараты для лечения вульвовагинального кандидоза подразделяются на следующие группы:

- препараты полиенового ряда (нистатин, леворин, пимафуцин, амфотерицин В);
- препараты имидазолового ряда (клотримазол, кетоконазол, миконазол, гинопеварил);
- препараты триазолового ряда (флуконазол, итраконазол);
- комбинированные препараты (полижинакс, клион Д, пимафукорт, тержинан, макмирор комплекс).

Среди системных противогрибковых препаратов необходимо выделить широко применяемый в последние годы антимикотический препарат класса триазольных соединений **Микосист** – противогрибковый препарат, производное бистриазола. Действующее вещество препарата обладает противогрибковым действием. Механизм действия обусловлен ингибированием синтеза эргостерола, входящего в состав клеточной мембраны грибов. Микосист оказывает высокоспецифичное действие на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома P450, активен в отношении *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Microsporium*, *Trichophyton*.

Преимуществами Микосиста являются: широкий спектр противогрибковой активности; высокая эффективность при лечении различных форм вульвовагинального кандидоза; хорошая переносимость пациентами; минимальная продолжительность лечения при неосложненных формах заболевания; удобство применения; доступная цена.

Отдельно стоит отметить особенности применения препарата. Микосист выпускается в форме капсул различной дозировки и раствора для внутривенного введения, что по степени удобства применения выгодно отличает его на фоне остальных противогрибковых препаратов, поскольку разнообразие дозировок позволяет подобрать курс лечения для любого пациента с учетом индивидуальных особенностей организма и формы заболевания. Кроме того, благодаря длительному периоду полувыведения препарата из организма, возможно однократное применение препарата при остром вульвовагинальном кандидозе и излечение заболевания в кратчайшие сроки.

Лечение Микосистом можно начинать при первых признаках заболевания до получения результатов бактериологического посева. Продолжительность системной терапии при неосложненном вульвовагинальном кандидозе минимальная, что немаловажно для пациенток, выбирающих средство лечения вагинального кандидоза.

Однако схема терапии должна быть установлена индивидуально для каждого конкретного больного, тем более, что вульвовагинальный кандидоз нередко сочетается с другими инфекционно-воспалительными заболеваниями половой сферы.

При остром вульвовагинальном кандидозе назначают 150 мг однократно, при хронической форме: 150 мг дважды с интервалом 72 ч (на усмотрение врача возможен прием еще одной (третьей по счету) капсулы 150 мг также через 72 часа). Для профилактики рецидивов используется 1 капсула (150 мг) препарата еженедельно в течение 6 мес.

Тем не менее у части больных вульвовагинальный кандидоз имеет тенденцию к рецидивированию, несмотря на проведенный курс терапии. В этих слу-

чаях приходится назначать длительную противорецидивную терапию Микосистом. 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 вульвовагинального кандидоза может быть полезно сочетание Микосиста и местных противогрибковых препаратов.

Для хронических рецидивирующих и персистирующих форм вульвовагинального кандидоза зачастую характерно возобновление симптомов вскоре после окончания стандартного или удвоенного курса тера-

пии. В этих случаях рекомендуется провести начальный курс системной терапии, а затем курс профилактической терапии для предотвращения рецидива. После проведенного курса лечения согласно этим схемам у большинства пациенток значительно сокращается частота рецидивов.

При применении Микосиста для лечения вульвовагинального кандидоза была подтверждена его высокая эффективность и безопасность. При этом соблюдался принцип индивидуального подхода к каждой женщине с учетом клинической формы заболевания, результатов микробиологического анализа и т.д. [1,4,5].

Данные опроса пациенток показали, что уже на 2–3–й день лечения отмечалось улучшение общего состояния. После окончания курса терапии у подавляющего большинства (95,5%) женщин отмечалось улучшение. Клинически оно выражалось в исчезновении выделений, гиперемии и отечности слизистой влагалища, чувства жжения и зуда. В мазках и бактериологическом посеве нити мицелия и дрожжевые клетки обнаружены не были. В мазках из влагалища лейкоцитоз составлял до 8–10 в поле зрения.

Недостаточная эффективность терапии отмечалась лишь в единичных случаях, когда женщина страдает длительным рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, с указанием на неоднократные курсы лечения различными препаратами, что, по-видимому, может обусловить видовую селекцию штаммов *Candida*, устойчивых к традиционно применяемым лекарственным средствам.

После излечения приступали к восстановлению микроценоза влагалища. Для этого местно применяли бифидумбактерин (5–10 доз в сутки) в виде влагалищных аппликаций в течение 8 дней или ацилакт в виде вагинальных свечей по 1–й на ночь 1 раз в течение 10 дней.

Таким образом, при лечении вульвовагинального кандидоза **Микосистом** клиническое и этиологическое излечение наступило практически у всех пациенток, что говорит о том, что **препарат является высокоэффективным средством лечения вульвовагинального кандидоза**, который быстро купирует симптомы, удобен в применении, не вызывает побочных реакций при приеме. Следует также отметить высокую эффектив-

ность препарата при рецидивирующем течении заболевания и уменьшение колонизации грибов рода *Candida* в прямой кишке после его приема.

Благодаря высокой активности против *Candida albicans*, особенностям фармакокинетики и удобной схеме применения Микосист является высокоэффективным препаратом для лечения пациентов с вульвовагинальным кандидозом, способным обеспечить длительную защиту от рецидива. Высококомплаентный препарат Микосист может быть препаратом первого выбора как для лечения, так и профилактики эпизодов вульвовагинального кандидоза.

Литература

1. Карапетян Т.Э., Тютюник В.Л. Современные аспекты лечения кандидозного вульвовагинита. // *Русский медицинский журнал.* – 2004. – Т. 12, № 13 (213). – С. 752–754.
2. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микробиология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. // *Учебное пособие.* – М., ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 80с.
3. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.П., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. // М.: 1997. – 40 с.
4. Серов В.Н., Тютюник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения. // *Фарматека.* – 2005. – № 15 (110). – С. 38–43.
5. Тютюник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: современные представления и основные принципы лечения. // *Медицинский вестник.* – 2005. – № 23 (330). – С. 14–15.
6. Chatwani A.J., Mehta R., Hassan S. et al. Rapid testing for vaginal yeast detection: a prospective study. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196, № 4. – P. 309–314.
7. Fidel P. History and update on host defense against vaginal candidiasis. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 2–12.
8. Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – Vol. 58, № 2. – P. 266–272.
9. Paul L., Fidel J. History and Update on Host Defense Against Vaginal Candidiasis. // *Am. J. of Reproductive Immunology.* – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 1–10.
10. Paulitsch A., Weger W., Ginter–Hanselmayer G. et al. A 5–year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non–*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. // *Mycoses.* – 2006. – Vol. 49, № 6. – P. 471–475.
11. 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. 975–80.
12. Watson C., Calabretto H.. Comprehensive review of conventional and non–conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis. // *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2007. – Vol. 47, № 4. – P. 262–272.
13. Us E., Cengiz S.A. Prevalence and phenotypic evaluation of *Candida dubliniensis* in pregnant women with vulvovaginal candidosis in a university hospital in Ankara. // *Mycoses.* – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 13–20.