

Министерство Здравоохранения
Российской Федерации

Московский государственный
медико-стоматологический
университет

**КАФЕДРА АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ**

Методическое пособие
подготовлено:

д.м.н., профессором
А.Л.Тихомировым,
к.м.н. **Ч.Г.Олейник**

*Под редакцией академика РАМН,
профессора В.Н.Серова*

**КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ: ОТ ЭТИОЛОГИИ
ДО СОВРЕМЕННЫХ ПРИНЦИПОВ ТЕРАПИИ**

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Москва 2004

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

ЦЕНТРАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА МПС РФ

Кандидозный вульвовагинит: от этиологии до современных принципов терапии

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Методическое пособие подготовлено:

д.м.н., профессором А.Л.Тихомировым, к.м.н. Ч.Г.Олейник

(Под редакцией академика РАМН, профессора В.Н.Серова)

Москва 2004

Утверждено на Ученом Совете ЦКБ МПС РФ

СОДЕРЖАНИЕ

1. Проблема

2. Этиология и патогенез

3. Клинические проявления

4. Принципы диагностики

5. Принципы терапии

6. Критерии оценки клинической и микробиологической эффективности

7. Список литературы

1. Проблема

Кандидозный вульвовагинит - инфекционное поражение слизистой вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Как у нас в стране, так и во многих странах мира кандидозный вульвовагинит занимает одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости и является одной из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью. Как правило, кандидозный вульвовагинит поражает женщин репродуктивного возраста, реже встречается у девушек и женщин в периоде пери- и постменопаузы.

Частота кандидозного вульвовагинита за последние 10 лет почти удвоилась и составляет 30-45% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища. В США ежегодно регистрируется 13 млн случаев этого заболевания. Во время беременности - достигает 40-46% (Hogowitz B.J., 1991) и является одной из причин развития осложнений беременности (число самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности, угроза прерывания беременности увеличиваются в 1,5 раза, инфицирование плода и новорожденного - в 2,4 раза). В целом при беременности заболеваемость возрастает примерно на 10-20%. Кандидозный вульвовагинит обнаруживают у 30% онкологических больных и у 64% больных с различными эндокринными нарушениями, причём установлено, что диагностируют у 100% больных с тяжёлой формой диабета и у 70% с начальной и среднетяжёлой формами заболевания (Leegard M., 1984). По данным J.S.Bingham (1999) 75% женщин репродуктивного возраста имеют, по крайней мере, один эпизод кандидозного вульвовагинита в течение жизни. 5% женщин планеты страдают рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом.

Особенностью данной инфекции является высокая частота, длительное течение, частое рецидивирование процесса, возможность распространения на другие органы и системы с развитием генерализованных форм кандидоза, высокая резистентность возбудителей к антимикотическим препаратам, трудности в применении терапии у беременных женщин и новорожденных.

Несмотря на бурное развитие фармакологической индустрии, огромный выбор антимикотических препаратов, проблема лечения кандидозного вульвовагинита не теряет свою актуальность. 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. Таким образом, необходимость разработки 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.

2. Этиология и патогенез

Возбудителем кандидозного вульвовагинита являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Грибы рода *Candida* - условно-патогенные микроорганизмы. В качестве сапрофитов они обитают на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей. Клетки гриба имеют

округлую, овоидную, цилиндрическую, удлинённую или неправильную форму. Размеры варьируют от 1,5 до 10 мкм. Истинного мицелия дрожжеподобные грибы не имеют, а образуют псевдомицелий - цепочки из удлинённых клеток. Псевдомицелий не имеет общей оболочки и перегородок. В местах сочленения псевдомицелия могут отпочковываться бластоспоры (группы почкующихся клеток, почки), располагающиеся нерегулярно по обеим сторонам мицелия. А внутри псевдомицелия могут формироваться крупные, двухконтурные колбовидные вздутия (10-20 мкм), из которых образуются хламидоспоры. В процессе инвазии бластоспоры трансформируются в псевдомицелий. Род *Candida* объединяет гетерогенную группу аспорогенных дрожжей, стабилизировавшихся в гаплоидном состоянии и потерявших способность к спариванию с последующим образованием половых спор. Они являются аэробами, для питания используют белки, пептоны и аминокислоты. Они хорошо растут на кровяных и сывороточных средах, на гидролизате дрожжей. Чаще всего выращивают на среде Сабуро. Лучше всего растут при температуре 30-37°C и pH 6,0-6,8. При температуре 40°C рост грибов задерживается, выше 50°C - происходит полное отмирание клеток, а кипячение в течение нескольких минут приводит к их гибели.

В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, среди которых в подавляющем большинстве случаев (85-90%) возбудителем является *C.albicans* (Sobel J.D., 1998). Среди остальных видов *Candida* клиническое значение имеют преимущественно *C.glabrata* (по старой классификации - *C.torulopsis*)(5-10%), *C.tropicalis* (3-5%), *C.parapsilosis* (3-5%), *C.krusei* (1-3%), *C.guilliermondi*, значительно реже - *C.pseudotropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae* (Redondo-Loper V., 1990). У лиц, не инфицированных ВИЧ, *C.albicans* практически всегда чувствительна к препаратам группы азолов. Однако возрастает распространённость *C.glabrata*. Данный микроорганизм является почкующимся дрожжевым грибом, не образующим гиф. Для него более характерно развитие устойчивости к лечению. Его этиологическое значение возрастает при сахарном диабете, возможно сочетание с бактериальным вагинозом. *C.krusei* свойственна резистентность к флюконазолу, при этом эффективными могут быть другие препараты. К флюконазолу могут быть устойчивы и *Saccharomyces cerevisiae*.

Значительное учащение случаев кандидозного вульвовагинита обусловлено действием ряда предрасполагающих факторов, таких как длительный (а иногда и бесконтрольный) приём антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков, оральных контрацептивов, лучевая терапия; нарушение обмена веществ и функции эндокринной системы (гипо- и диспротеинемия, гипергликемия, грубые длительные погрешности в питании, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, дисфункция щитовидной и половых желёз, надпочечников и т.д.); гипо- и авитаминозы, нарушение витаминного баланса; дисбактериоз на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушений диеты; иммунодефициты, развившиеся на фоне инфекционного или гематологического заболевания, онкологического процесса, интоксикации и т.д.

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 щёлочную 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.

Увеличению рН влагалищного секрета способствуют также гормональные препараты. Значительное увеличение в последние годы частоты кандидозного вульвовагинита связано главным образом с применением оральных контрацептивов (преимущественно комбинированных). Выявлено, что при приёме оральных контрацептивов (с высоким содержанием эстрогенов) повышается концентрация гликогена и воды в клетках вагинального эпителия, происходит его разрыхление и снижение резистентности, рН сдвигается в щёлочную сторону. У 20% женщин, принимающих оральные контрацептивы, изменяется толерантность к глюкозе, что может свидетельствовать о возникновении благоприятных условий для развития кандидозной инфекции (Leegard M., 1984).

Существуют данные о том, что длительное ношение внутриматочных контрацептивных средств (5 лет и более) является одним из факторов, приводящих к развитию кандидозного вульвовагинита.

При сахарном диабете отмечается не только увеличение глюкозы в моче и клетках влагалищного эпителия, но и дистрофия последнего. Это способствует размножению дрожжеподобных грибов, их внедрению в клетках эпителия и его разрушению с формированием эрозий. Отмечено, что при кандидозном вульвовагините на фоне сахарного диабета значительно чаще выделяется *C.glabrata*.

Иммунодепрессивные препараты способны изменять биологические свойства грибов. Доказано что преднизолон усиливает патогенные и антигенные свойства *Candida*, тогда как азатиоприн и циклофосфамид угнетают их, но при этом повышают устойчивость микроорганизмов к противогрибковым препаратам. На фоне иммунодепрессивной терапии частота обсеменённости грибами возрастает в 2-3 раза. Цитостатические (иммунодепрессивные) препараты снижают синтез агглютининов, комплементсвязывающих антител, противогрибковых преципитинов. Под влиянием иммунодепрессанта циклофосфамида, используемого при лечении онкогинекологических больных, уменьшается продукция ферментов агрессии: плазмокоагулазы, фибринолизина, гемолизина, дермонекротоксина и др. Азатиоприн и в большей степени циклофосфамид способствуют уменьшению содержания В-лимфоцитов и иммуноглобулинов основных классов в крови больных, что неблагоприятно сказывается на течении кандидоза.

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% (Horowitz V.J., 1991). Такая высокая частота обусловлена изменениями гормонального баланса во время беременности: увеличение уровня эстрогенов ведёт к более интенсивной пролиферации эпителия влагалища → к увеличению содержания гликогена в эпителиальных клетках → к

Факторы риска развития кандидозного вульвовагинита



возрастанию степени колонизации лактобактериями и дрожжеподобными грибами. О связи кандидозного вульвовагинита с беременностью свидетельствует резкое уменьшение (на 60%) частоты положительных результатов при исследовании на *Candida* в послеродовом периоде по сравнению с дородовым. Это подтверждается также тем, что кандидозный вульвовагинит беременных часто ликвидируется в первую неделю послеродового периода. Имеются сведения о связи между сроком беременности и частотой возникновения кандидозного вульвовагинита: чем больше срок беременности, тем выше процент его возникновения. 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 создаётся 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, где среди грибов рода *Candida* наиболее частый возбудитель кандидозного вульвовагинита *C.albicans* составляет свыше 95% (Антоньев А.А., 1985). 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*

Грибы рода *Candida* могут быть выделены из влагалища практически здоровых женщин при отсутствии клинических признаков кандидозного вульвовагинита (носительство). При определённых условиях под действием экзогенных и/или эндогенных факторов эти грибы становятся патогенными, вызывая заболевание. Однако чёткие критерии разграничения носительства и стёртых форм патологии отсутствуют. По мнению некоторых авторов, при наличии существенных факторов риска, например при беременности, всякое обнаружение во влагалище грибов рода *Candida* свидетельствует о наличии кандидозного вульвовагинита, а не о носительстве. Это подтверждается результатами исследования, в котором только у 2% беременных с посевами *C.albicans* из влагалища было установлено отсутствие каких-либо патологических изменений (Carrol C.J., 1973).

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, причём у большинства и влагалищные, и интестинальные штаммы идентичны.

Обычно кандидоз возникает эндогенно как следствие дисметаболических расстройств и дисфункции иммунной системы. Возможно также заражение половым путём, хотя эта точка зрения всё ещё остаётся дискуссионной. Повреждение во время полового сношения, особенно если ему предшествует длительное воздержание, может также предрасполагать к возникновению инфекции. Однако несмотря на то, что партнёры могут быть носителями одного и того же штамма возбудителя, половой путь передачи заболевания в настоящее время не считается значимым.

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.

В развитии кандидозной инфекции различают следующие этапы:

- 1) адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки
- 2) колонизация грибами слизистой оболочки

3) инвазия в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов

4) проникновение в сосуды и гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

В этой схеме отражены все этапы развития тяжёлого кандидоза, однако в более лёгких 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.

Интересные данные были получены о первом этапе развития кандидозного вульвовагинита - адгезия грибов рода *Candida* к поверхности слизистой оболочки. Доказано что адгезия возникает вследствие специфического взаимодействия адгезинов гриба, расположенных на его стенке, и комплементарных им рецепторов эпителиоцитов влагалища. Из всех видов *Candida* наибольшей адгезией обладает *C.albicans*. Адгезия клеток *Candida* максимальна при 37°C и pH 6,0 (Sobel J.D., 1981). Клетки гриба наиболее активно прикрепляются к эпителиоцитам влагалища беременных и больных диабетом женщин (Segal E., 1984). Высокие концентрации сахаров усиливают эти свойства. На поверхности слизистых оболочек грибы нередко формируют агрегаты, прикрепляясь не только к эпителиоцитам влагалища, но и друг к другу (коадгезия). Внутри таких агрегатов могут создаваться высокие концентрации литических ферментов, достаточные для преодоления барьерных свойств эпителия, разрушения его поверхностных структур и инвазии вглубь ткани.

На поверхности слизистой оболочки влагалища грибы рода *Candida* вступают во взаимодействие с различными представителями микрофлоры. Бактерии в большинстве случаев тормозят рост грибов и их прикрепление к эпителиоцитам влагалища за счёт секреции антифунгальных веществ и конкуренции за рецепторы на эпителиоцитах влагалища. Огромную роль играют лактобациллы. Они вырабатывают вещества, тормозящие рост грибов и их прикрепление к эпителиоцитам влагалища.

Инвазия грибов рода *Candida* в эпителий является важнейшим этапом патоморфогенеза кандидоза, следующим за адгезией клеток гриба к эпителиоцитам влагалища. Процесс инвазии осуществляется благодаря сочетанному действию механических и ферментных факторов и сопровождается трансформацией морфологической фазы гриба, дрожжевые клетки которого образуют ростковые трубки и псевдомицелий (Rajasingham K.C., 1980). К факторам агрессии, способствующим проникновению возбудителя в ткань, можно отнести большой набор ферментов (протеолитические, липолитические, карбогидразы), которые продуцирует *Candida*. В диагностических исследованиях обнаружение инвазии грибов в морфологическом материале

служит единственным неоспоримым критерием микотического процесса, отличающим его от носительства, для которого характерно нахождение грибов в качестве сапрофитов на поверхности эпителия.

Факторы вирулентности *C.albicans* ещё не идентифицированы до конца. В результате обследования женщин, страдающих кандидозным вульвовагинитом, удалось установить, что в образцах, полученных из влагалища, содержится большое количество иммуносупрессивного микотоксина - глиотоксина (Shah D.T., 1995). У здоровых женщин глиотоксин не обнаружен. Предполагается, что он является фактором вирулентности *C.albicans*.

3. Клинические проявления

В настоящее время различают 3 клинические формы кандидозного вульвовагинита:

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

Острая форма кандидозного вульвовагинита характеризуется ярко выраженной клинической картиной: гиперемия, отёк, 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). Длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 мес.

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

Кандидоносительство характеризуется отсутствием симптомов заболевания. Однако при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища в небольшом количестве ($<10^4$ КОЕ/мл) обнаруживаются почкующиеся формы дрожжеподобных грибов рода *Candida* при отсутствии псевдомицелия. Бессимптомное носительство *Candida* отмечается у 15-20% небеременных женщин репродуктивного возраста. При бессимптомном носительстве большинство из дрожжеподобных грибов находятся в фазе бластоспоры. Клинические проявления заболевания связаны с переходом в гифальную фазу.

После завершения курса лечения, несмотря на отрицательные результаты культурального исследования, эрадикация микроорганизма может быть неполной. Это может привести к возникновению рецидивов, причём 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. 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. Возникновение зуда при кандидозе можно объяснить следующим образом: активная ферментативная деятельность больших масс *Candida* при наличии избытка углеводов в клетках эпителия слизистой оболочки влагалища и моче, орошающей слизистую оболочку предверия, приводит к избыточному образованию уксусной, муравьиной и пировиноградной кислот, а, как известно, даже слабые растворы этих кислот способны вызвать зуд и чувство жжения при попадании их на слизистую оболочку. Особенно сильный зуд в области вульвы объясняется тем, что именно здесь располагаются окончания большого количества чувствительных нервов.

Хроническое и рецидивирующее течение объясняется некоторыми авторами глубоким проникновением гриба в клетки многослойного эпителия и образованием фагосом, в которых морфологически неизменённые кандиды могут длительное время существовать и даже размножаться, будучи защищёнными от действия лекарственных препаратов. По мнению некоторых авторов причиной рецидива кандидозной инфекции может быть снижение чувствительности грибов *Candida* к противогрибковым препаратам. Несмотря на то, что в кишечнике обнаруживаются те же штаммы *Candida*, в настоящее время считается, что этот источник не имеет значения в развитии реинфекции. По мнению Bingham J.S. (1999) причинами рецидивирующего кандидозного вульвовагинита являются изменения в локальном и клеточном иммунитете на уровне слизистой оболочки влагалища. Меньшее значение имеют гуморальный и врождённый иммунитет. Т1- и Т2-опосредованные клеточные реакции коррелируют с резистентностью и предрасположенностью к кандидозу слизистых оболочек. Реактивность Т1 типа с продукцией ИЛ2, ИЛН \bar{U} и ИЛ12 (стимулирующие макрофаги и полиморфноядерные лимфоциты), а также IgA слизистой оболочки, являются доминирующими реакциями во влагалище; они поддерживают бессимптомную колонизацию *Candida*. Реактивность Т2 типа с образованием ИЛ4-6, ИЛ10, IgG, гистамина и простагландина E2 преобладает в тех случаях, когда эндогенные и экзогенные факторы приводят к увеличению числа микроорганизмов *S.albicans*. Этот ответ "выключает" защитные реакции Т1 типа и запускает реакции гиперчувствительности немедленного типа. *Candida* из фазы бластоспоры переходит в фазу гифы, и возникает инвазия эпителия.

Существуют ситуации когда происходит инвазия паренхиматозных органов псевдогифами с развитием в них микроабсцессов. В этом случае наступает диссеминированный или генерализованный кандидоз. Для генерализованной формы характерно гематогенное инфицирование различных органов с формированием вторичных метастатических очагов, из которых выделяется культура грибов рода *Candida*. Эта форма кандидоза отличается торпидностью течения и характеризуется выраженной реакцией со стороны всех систем организма вовлечённых в процесс.

4. Принципы диагностики

Диагностика кандидозного вульвовагинита должна быть комплексной.

Ведущая роль в диагностике кандидозного вульвовагинита наряду с клиническими симптомами принадлежит микробиологическим методам исследования, диагностическая ценность которых достигает 95% (Анكيرская А.С., 1995).

Для получения более достоверных данных наиболее целесообразно проведение микроскопии мазков вагинального отделяемого в комплексе с культуральным методом исследования.

Микроскопическое исследование является одним из наиболее доступных и простых методов диагностики. Исследование проводят в нативных и окрашенных по Граму препаратах. 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. Использование 10% раствора гидроксида калия при микроскопии влажного препарата вагинального отделяемого улучшает распознавание дрожжеподобных грибов, так как 10% раствор гидроксида калия разрушает клеточный материал и способствует лучшей визуализации мазка.

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 обсеменённости другими условнопатогенными бактериями. Используется среда Сабуро на которой культура *C.albicans* растёт быстро - в течение 3 дней. Колония белого цвета имеет округлые очертания и чёткие границы, выпуклую форму, блестящую и гладкую поверхность. Рост на среде учитывают через 24 часа выдержки в термостате при температуре 37°C или через 3 суток при комнатной температуре.

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, оно не требует много времени, не сложно в использовании, однако их результаты не позволяют судить о сопутствующей флоре.

При тяжёлых, 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.

5. Принципы терапии

Терапия кандидозного вульвовагинита зависит от клинической формы заболевания.

Основной целью лечения кандидозного вульвовагинита является прежде всего эрадикация возбудителя.

Арсенал средств специфической терапии грибковых поражений человека разнообразен и включает препараты, действующие на различные этапы жизнедеятельности и метаболизма возбудителей. В соответствии с классификацией Страчунского Л.С. (1994) для лечения кандидозного вульвовагинита в настоящее время используются следующие основные противогрибковые препараты:

- препараты полиенового ряда: нистатин, леворин, амфотерицин В;
- препараты имидазолового ряда: кетоконазол, клотримазол, миконазол, бифоназол;
- препараты триазолового ряда: флуконазол, итраконазол;
- прочие: гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин, декамин, препараты цода и другие.

Обычно диагноз кандидозного вульвовагинита устанавливается достаточно легко, и большая часть пациенток излечивается местным применением противогрибковых препаратов. Но традиционное интравагинальное лечение нередко оказывается нерегулярным и сопряжено с такими побочными действиями как раздражение и чувство жжения во влагалище, учащённое мочеиспускание. Этим обусловлена плохая приверженность лечению. Женщины нередко прекращают лечение по мере исчезновения симптомов заболевания, тогда как эрадикация возбудителя не происходит. В то же время надо учитывать что в период развития клинических проявлений кандидозного вульвовагинита кандидная колонизация кишечника достоверно выше. Для эрадикации кишечного резервуара могут быть использованы неабсорбируемые пероральные антимикотики, среди которых таблетированная форма Пимафуцина отличается наибольшей эффективностью.

Общей рекомендацией по лечению осложнённых форм кандидозного вульвовагинита является удлинение терапевтической схемы (при использовании местных форм продолжительность лечения возрастает вдвое, при использовании препаратов для системного воздействия рекомендуется повторный приём той же дозы через неделю при однократном назначении и т.д.).

Таким образом, для уменьшения вероятности развития рецидивов врач должен всегда применять системный подход к диагностике и лечению заболевания с воздействием

одновременно как на возбудитель, так и на все возможные резервуары дрожжеподобных грибов.

Учитывая, что беременность является главным предрасполагающим фактором развития кандидозного вульвовагинита, особой проблемой является его лечение при беременности. Главным требованием в этой ситуации является безопасность лечения. По данным различных авторов, при беременности не установлена необходимость в более продолжительных курсах лечения. Предпочтение следует отдавать местному лечению.

Учитывая изложенные данные рекомендуем нижеследующие препараты для лечения кандидозного вульвовагинита:

МИКОСИСТ (флуконазол) - GEDEON RICHTER

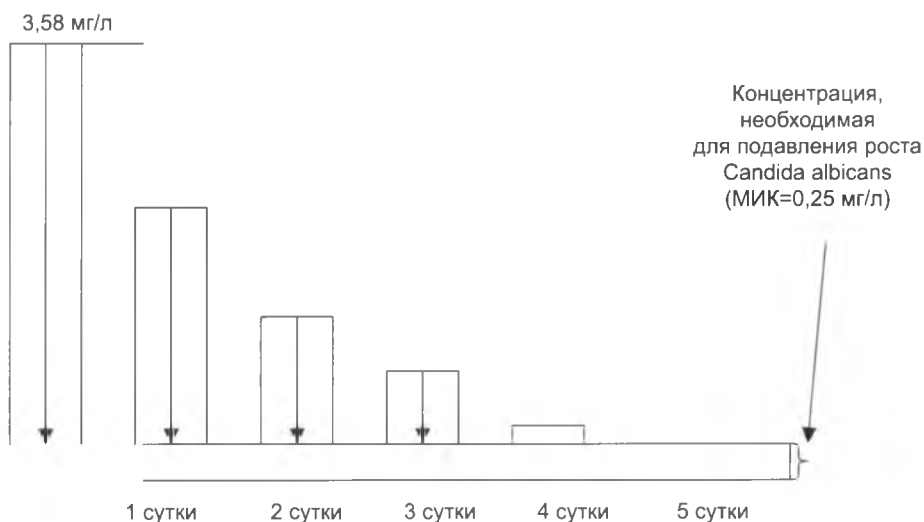
В последнее время широкое применение в лечении кандидозного вульвовагинита нашёл препарат Микосист, относящийся к новому классу триазольных соединений и содержащий в своём составе флуконазол.

Флуконазол [а-2,3-дифлуорофенил)- а-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-этанол], 150 миллиграмм. Активен в отношении *Candida*, *Microsporium*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton*. Флуконазол высокоактивен в отношении *Candida albicans* и лишь около 3-5% штаммов *Candida albicans* резистентны к флуконазолу или имеют промежуточную чувствительность. *Candida krusei* и отдельные штаммы *Candida glabrata* резистентны к флуконазолу. К флуконазолу могут быть устойчивы и *Saccharomyces cerevisiae*.

Флуконазол угнетает синтез стеролов (важной составной части клеточной стенки гриба), оказывает высоко специфичное действие на грибковые ферменты, зависящие от цитохрома Р450 (связывает группу гемазависимого от цитохрома Р-450 фермента ланостерол-14-диметилазы грибковой клетки нарушая синтез фекостерола, эпистерола и соответственно эргостерола) в результате чего ингибируется рост грибов. После приёма внутрь флуконазол хорошо всасывается, уровни его в плазме (и относительная биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме при внутривенном введении. Концентрация в плазме достигает пика через 0,5-1,5 ч. после приёма натощак, период полувыведения флуконазола составляет около 30 ч. Концентрация в плазме находится в прямой пропорциональной зависимости от дозы. Максимальная концентрация флуконазола через 2 часа после перорального приёма 150 мг составляет 2,44-3,58 мг/л. Хорошо растворяется в воде. В отличие от других противогрибковых препаратов группы азолов, для флуконазола характерна низкая степень связывания с протеинами плазмы крови (около 11%), поэтому его основное количество находится в свободном виде. Флуконазол хорошо проникает во все биологические жидкости организма. Флуконазол проникает в ткани репродуктивной системы в количестве, сопоставимом с его содержанием в сыворотке крови. Флуконазол быстро проникает из крови в ткани. Флуконазол практически полностью подавляет ветвление гиф *C. albicans* в концентрации 0,25 мг/л. Концентрация препарата в плазме крови и тканях репродуктивной системы даже через 50 часов после приёма превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) на патогенные дрожжевые грибы. Таким образом, флуконазол проникает в ткани женской репродуктивной системы в количестве, достаточном не только для лечения системных грибковых инфекций, но и для лечения кандидозного вульвовагинита. Флуконазол выводится в основном почками: примерно 80%

введённой дозы выводится с мочой в неизменённом виде и 11% в виде метаболитов. Клиренс флуконазола пропорционален клиренсу креатинина. В отличие от других антимикотических препаратов флуконазол избирательно действует на клетку гриба, не оказывает влияние на метаболизм гормонов, не изменяет концентрацию стероидов в крови женщин. Длительный период полувыведения микосиста из плазмы (30 часов) позволяет использовать однократное назначение препарата при вагинальном кандидозе. Наиболее оптимальной дозой лечения кандидозного вульвовагинита, по данным мировой литературы, является однократное пероральное назначение препарата в дозе 150 мг. После однократного приёма 150 мг во влагалищном секрете создаётся терапевтическая концентрация, которая сохраняется достаточно долго, позволяя получить терапевтический эффект при кандидозном вульвовагините. При однократном приёме в дозе 150 мг Микосист подавляет рост *Candida albicans* в течение 5 дней.

Концентрация флуконазола в вагинальном эпителии (мг/л) после однократного приёма 150 мг.



Многие авторы отмечают увеличение эффективности лечения кандидозного вульвовагинита примерно на 10-12% после двухкратного применения Микосиста (одна доза 150 мг 1 раз в 5 дней) по сравнению с однократным приёмом, эффективность достигая 94-95%.

Препарат оказывает хороший профилактический эффект при рецидивирующем кандидозе. Он хорошо переносится. Возможное осложнение - лёгкий, быстро проходящий желудочно-кишечный дискомфорт (менее 2%), ещё реже наблюдается головная боль и кожные высыпания.

Учитывая высокую эффективность препарата, малотоксичность, минимум побочных реакций, а также быстроту купирования симптомов и удобство применения, микосист (флуконазол) можно рекомендовать для лечения кандидозного вульвовагинита как препарат

первого выбора у небеременных и некармлиющих женщин. Применение микосиста у беременных и кормящих нецелесообразно для лечения кандидозного вульвовагинита, так как возможный риск для плода превышает показания.

По мнению большинства зарубежных и отечественных исследователей микосист является препаратом первого выбора при лечении кандидиинфекции.

ТЕРЖИНАН - Лаборатории Бушара-Рекордати (Франция)

Для лечения кандидозного вульвовагинита беременных и кормящих женщин можно рекомендовать комбинированный препарат для местного применения, с низкой системной абсорбцией - тержинан. Применять тержинан желательно, начиная с конца первого триместра беременности. Действие препарата обусловлено свойствами входящих в его состав компонентов. В состав тержинана входит: тернидазол - производное имидазола, действующий на анаэробный компонент микрофлоры, трихомонады влагалища; неомидин сульфат- антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, действие которого направлено на грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая условнопатогенную микрофлору; нистатин - противогрибковый антибиотик из группы полиенов, высокоактивен в отношении грибов рода *Candida*; преднизолон - глюкокортикоид, оказывает выраженное противовоспалительное действие (позволяет быстро купировать в острой стадии признаки воспаления - гиперемия, боль, зуд и т.д.). Состав эксципиента позволяет обеспечить целостность слизистой оболочки влагалища и постоянство pH.

Помимо возможности применения тержинана у беременных и лактирующих женщин с кандидозным вульвовагинитом другими преимуществами тержинана являются:

- 1) отличная переносимость
- 2) отсутствие противопоказаний
- 3) минимум осложнений и побочных эффектов
- 4) удобная форма и способ применения
- 5) быстрое достижение клинического эффекта
- 6) удачное сочетание этиотропного, патогенетического и симптоматического действия благодаря чему препарат обладает высоким противовоспалительным, антибактериальным, противогрибковым действием
- 7) высокая антимикробная активность препарата при местном применении
- 8) возможность назначения препарата при вагинитах, вызванных смешанной инфекцией
- 9) обеспечение целостности слизистой оболочки влагалища и постоянство pH за счёт состава эксципиента
- 10) возможность его применения во время менструации.

Тержинан назначают по 1 вагинальной таблетке в сутки перед сном. Средняя продолжительность курса терапии 10 дней. Перед введением во влагалище таблетку следует в течение 20-30 секунд подержать в воде. После введения необходимо полежать 10-15 минут.

На сегодняшний день тержинан является одним из немногих местных препаратов,

обладающих широким спектром действия за счёт удачно подобранной комбинации составных частей. Важно учитывать, что кандидозная инфекция урогенитального тракта редко протекает в виде "моно" инфекции. Поэтому применение препарата тержинан становится особенно актуальным при клиническом проявлении кольпита у беременных женщин. Антибиотик неомицина сульфат, имея широкий спектр противомикробной активности, обладает крайне низкой всасывающей способностью, поэтому даже при приеме внутрь фактически не обладает системными эффектами. При введении во влагалище обладает только местными эффектами. Микро дозы преднизолона, быстро устраняя воспаление, способствуют устранению отека и уменьшению обильных выделений, которые особенно могут беспокоить беременных женщин.

ПИМАФУЦИН (натамицин) - YAMANOUCHI EUROPE

Пимафуцин - фунгицидный полиеновый антибиотик из группы макролидов, широкого спектра действия, для местного и перорального применения, содержащий в качестве активной субстанции натамицин.

Пимафуцин выпускается в различных лекарственных формах: кишечнорастворимые таблетки по 100 мг, вагинальные свечи по 100 мг, 2% крем.

К натамицину чувствительны большинство патогенных дрожжеподобных грибов, особенно *C.albicans*.

Натамицин связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функцию, что приводит к гибели микроорганизмов. Натамицин практически не абсорбируется из ЖКТ. Он не токсичен и не оказывает алергизирующего действия. Натамицин в таблетках, благодаря кишечнорастворимой оболочке, действует только в кишечнике. Резистентности к натамицину в клинической практике не встречается.

Пимафуцин не оказывает тератогенного действия (при назначении его беременным в дозе 100 мг/сут), в связи с чем возможно его применение во время беременности (даже в I триместре) и в период лактации.

Предлагаемые схемы лечения

Нами была разработана нижеприведенная схема лечения кандидозного вульвовагинита (учитывая особенности кандидозной инфекции, а также фармакодинамики и фармакокинетики вышеизложенных антимикотиков) и оценена её клиническая эффективность. Проведено клинико-микробиологическое обследование 63 пациенток в возрасте от 17 до 55 лет с кандидозным вульвовагинитом, подтверждённый микроскопическим и культуральными методами исследования. Улучшение состояния большинство пациенток отметили уже на 2-4 день лечения. Микологическая санация и полное клиническое выздоровление были достигнуты у 59 (93,6%) пациенток.

Предлагаемая схема включает препараты с различными точками приложения, воздействуя одновременно на различные этапы жизнедеятельности и метаболизма возбудителя, а также на все возможные системные резервуары дрожжеподобных грибов.

Микосист (per os) 150 мг двухкратно (первая доза 1-й день, вторая доза через 5 дней)

+

Тержинан по 1 вагинальной таблетке в сутки перед сном - 10 дней с 1-го дня лечения

+

Пимафуцин (per os) по 100 мг 4 раза в день - 10 дней с 1-го дня лечения

В данной схеме: Микосист воздействует на возбудитель кандидозного вульвовагинита, а также на все возможные системные резервуары дрожжеподобных грибов, Пимафуцин - благодаря кишечнорастворимой оболочке действует только в кишечнике (основной резервуар и триггер рецидивирования кандидозного вульвовагинита), Тержинан - препарат для местного применения - с воздействием на дрожжеподобные грибы и грамположительные микроорганизмы (при инфекциях влагалища грибкового и смешанного генеза).

Предложенная схема лечения кандидозного вульвовагинита имеет высокую эффективность, быстро купирует симптомы, уменьшает процент рецидива, способствует повышению эффективности терапии этого широко распространённого гинекологического заболевания. Частое рецидивирование заболевания после проведения антимикотического лечения различными препаратами позволяет рекомендовать данную комплексную терапию для лечения как острого, так и хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у небеременных и не кормящих женщин.

Для лечения кандидозного вульвовагинита беременных женщин из выше упомянутых препаратов возможно применение:

- Тержинан - по 1 вагинальной таблетке 1 раз в сутки на ночь в течение 6-10 дней, либо
- Пимафуцин - по 1 вагинальной свече 1 раз в сутки на ночь в течение 6 дней

Вопросы лечения генитального кандидоза представляют собой большие трудности и вследствие того, что чаще всего кандидоз - это не заболевание, передающееся половым путем, а маркер неблагополучия в организме (иммунодефицитные состояния, дисгормональные нарушения и др.). В связи с этим, параллельно с антимикотической терапией, необходимо проводить коррекцию состояний, приводящих к развитию кандидозного вульвовагинита.

Несмотря на предложенные схемы лечения кандидозного вульвовагинита выбор лекарственного средства, в каждом конкретном случае, должен зависеть от тяжести клинического течения заболевания, наличия микстинфекции и сопутствующих заболеваний. Только такой комплексный подход к данной проблеме позволит повысить эффективность лечения кандидозного вульвовагинита снижая частоту и процент рецидивирования данного заболевания.

6. Критерии оценки клинической и микробиологической эффективности

После окончания проведенного лечения необходимо оценить его эффективность. Для этого используются критерии оценки клинической и микробиологической эффективности.

1. Полное клиническое выздоровление и микологическая санация: отсутствие субъективных клинических симптомов, отсутствие воспалительных изменений слизистой влагалища и

отрицательный результат микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого после завершения курса лечения.

2. Улучшение: значительное уменьшение субъективных и/или объективных клинических симптомов. При положительном результате микроскопического и/или культурального исследования.

3. Рецидив: повторное появление субъективных и/или объективных симптомов вагинального кандидоза и положительный результат микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого в течение 2-4 нед после завершения курса лечения.

7. Список литературы

1. Байрамова Г.Р. Кандидозная инфекция. Полиеновые антибиотики в лечении вагинального кандидоза.// Гинекология. №6. том 3. 2001. С.212-14.
2. Быков В.Л. Динамика инвазивного роста *Candida albicans* в тканях хозяина // Вестник дерматологии и венерологии. 1990. №4. С.25-8.
3. Кисина В.И., Степанова Ж.В., Мирзабекова М.А., Курчавов В.А. Зависимость клинической картины кандидозного вульвовагинита от видового состава грибов *Candida* и эффективность флуконазола при первичной и рецидивирующей кандидиинфекции.// Гинекология. №6. том 2. 2000. С.193-5.
4. Муравьёва В.В., Анкирская А.С. Особенности микроэкологии влагалища при бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе.// Акуш. и гин. 1996. №6. С.27-30.
5. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция).// Гинекология. №6. том 3. 2001. С.201-5.
6. Романовская Т.А. Современная практика и вопросы стандартизации терапии вульвовагинального кандидоза. // Гинекология. №1. том 6. 2004. С.14-7.
7. Bingham J.S. What to do with the patient with recurrent vulvovaginal candidiasis.// Sex. Transm. Inf. 1999. 75. 225-7.
8. Fidel P.L., Sobel J.D. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis.// Clin. Microbiol. Rev. 1996. V.9. №3. 335-48.
9. Granger S.E. The etiology and pathogenesis of vaginal candidosis: an update.// Br. J. Clin. Bact. 1992. V.46. №4. 258-9.
10. Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., Izumi K., Ito T. Penetration of Oral Fluconazole into Gynecological Tissues.// Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. Vol.43. №1. 148-51.
11. Perry C.M., Whittington R. Fluconazole.// Drugs. 1995. Jun. 49(6). 984-1006. Ref.111.
12. Shah D.T., Glover D.D., Larsen B. In situ mycotoxin production by *Candida albicans* in women with vaginitis.// Gynecol. Obstet. Invest 1995. 39(1). 67-9.
13. Sobel J.D. Vulvovaginitis - when *Candida* becomes a problem.// Dermatol. Clin. 1998. 16. 763-8.

