doi: 10.17116/rosakush2017173108-111

Кандидозный вульвовагинит: состояние изученности проблемы

Д.м.н., проф. Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, д.м.н., проф. Е.И. БОРОВКОВА, К.Р. БОНДАРЕНКО

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета (зав. — проф. Ю.Э. Доброхотова), ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Представлены результаты исследований последних лет по клинике, диагностике и лечению неосложненного, осложненного и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, вызванного *Candida albicans* и *Candida non-albicans*.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, Candida albicans, Candida glabrata, Candida parapsilosis, хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, клиника, диагностика, лечение, ломексин.

Vulvovaginal candidiasis: The state of knowledge of the problem

Prof. YU.E. DOBROKHOTOVA, MD; Prof. E.I. BOROVKOVA, MD; K.R. BONDARENKO

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper gives the results of recent investigations of the clinical presentations, diagnosis, and treatment of uncomplicated, complicated, and recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans* and *Candida non-albicans*.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, Candida albicans, Candida glabrata, Candida parapsilosis, chronic recurrent vulvovaginal candidiasis, clinical presentations, diagnosis, treatment, lomexin.

Кандидозный вульвовагинит — это воспалительное заболевание вульвы и влагалища, вызванное грибами рода *Candida*. По распространенности кандидозный вульвовагинит занимает второе место после бактериального вагиноза. В отличие от орофарингеального кандидоза, он не является оппортунистической инфекцией и не относится к заболеваниям, передаваемым половым путем [1].

Распространенность. Грибы рода *Candida* определяются в нижних отделах генитального тракта у 10—20% здоровых женщин репродуктивного возраста, у 6—7% пациенток в постменопаузе и у 3—6% девочек препубертатного возраста. Вульвовагинальный кандидоз является вторым после бактериального вагиноза нарушением микробиоценоза влагалища и обнаруживается у 40% женщин с жалобами на бели [2]. Идентификация грибковой флоры может свидетельствовать о заболевании и являться показанием к терапии только в случае наличия у пациентки признаков воспаления [3].

Грибы рода *Candida albicans* являются возбудителями заболевания в 80—92%, оставшиеся 8—20% заболеваний связаны с *Candida glabrata* и др., т.е. с видами *non-albicans* [4]. В связи с широким применением безрецептурных препаратов, длительным использованием азолов и проведением коротких курсов противогрибковой терапии отмечается увеличение частоты *non-albicans* вагинитов, вызванных *C. glabrata и C. parapsilosis*. Клинически проявления вульвовагинита *non-albicans* выражены в значительно меньшей степени. В отличие от бактериального вагиноза, вульвовагинальный кандидоз не связан с уменьшением количества лактобактерий, и применение пробиотиков не имеет доказанной эффективности [5].

Патогенез. Инфицирование грибковой флорой происходит в результате ее проникновения во влагалище из прямой кишки, перианальной области, от полового партнера (хотя это не подтверждено) или в результате рецидива заболевания влагалища [6]. Симптоматика заболевания связана с поражением многослойного плоского эпителия влагалища мицелием гриба. Механизм, с помощью которого грибы рода *Candida* преобразуются из бессимптомной колонизации в инвазивную форму, вызывающую вульвовагинит, связан с факторами вирулентности и выраженностью ответной воспалительной реакции организма [7, 8].

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз — это четыре эпизода и более симптоматической инфекции в течение одного года [7]. В большинстве случаев источником реинфекции является влагалищный биотоп или кишечник и практически всегда вызывается *Candida albicans* [9, 10].

Рецидивирующий характер течения заболевания связан со снижением во влагалище концентрации маннозосвязывающего лектина, который является одной из ключевых рецепторных молекул системы врожденного иммунитета, а также с повышением концентрации интерлейкина-4. Интерлейкин-4 блокирует опосредованный макрофагами противогрибковый ответ и угнетает местный секреторный иммунитет. Доказано, что у женщин — носительниц полиморфизма генов, кодирующих выработку маннозосвязывающего лектина и интерлейкина-4, чаще, чем в популяции, развивается рецидивирующий кандидозный вульвовагинит [11—13]. Проникновение даже небольшого количества грибковой флоры вызывает у носи-

© Коллектив авторов, 2017

e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

тельниц резко выраженную воспалительную реакцию, в то время как у пациенток с нормальным уровнем маннозосвязывающего лектина течение инфекции может быть бессимптомным.

Факторы риска. Факторами, предрасполагающими к развитию кандидозного вульвовагинита, являются следующие [7, 14, 15]:

— Сахарный диабет. На фоне гипергликемии вульвовагинальный кандидоз развивается чаще, чем при эугликемии и чаще связан с видами *non-albicans*.

— Применение антибиотиков широкого спектра действия. У каждой третьей женщины во время или после применения антибактериальных препаратов развивается кандидозный кольпит, что связано с угнетением нормальной бактериальной флоры и ростом потенциально патогенных грибов.

— Повышенный уровень эстрогенов. Вульвовагинальный кандидоз чаще развивается на фоне высокого уровня эстрогенов в крови (использование оральных контрацептивов, беременность, терапия эстрогенами), что связано с угнетением местного иммунитета.

— Снижение иммунитета. Кандидозная инфекция чаще развивается у пациенток с иммуносупрессией как медикаментозной (применение глюкокортикоидов, иммуносупрессивных препаратов), так и с вирусной (ВИЧ-инфекция).

— Местная контрацепция. Использование влагалищных диафрагм и внутриматочных спиралей связано с большей вероятностью развития кандидозного кольпита. Применение спермицидов не повышает риск развития грибковой инфекции.

— Поведенческие факторы. Вульвовагинальный кандидоз не относится к заболеваниям, передаваемым половым путем. Однако это не исключает взаимосвязи между рецидивом заболевания и половым актом. Значительное повышение частоты кандидозного вульвовагинита отмечается в группах женщин с регулярной половой жизнью. Кроме того, партнеры инфицированных женщин в 4 раза чаще колонизованы грибковой флорой, чем партнеры неинфицированных женщин. Также характер полового контакта может влиять на развитие заболевания, доказана его связь с оральными и реже аногенитальными контактами. Взаимосвязь между частотой развития кандидозного вульвита и гигиеническими процедурами (спринцевание, использование тампонов) или с ношением тесной и синтетической одежды противоречива [16, 17].

Для рецидивирующего кандидоза все описанные выше факторы риска имеют второстепенное значение, на первое место выходит снижение местного иммунитета слизистых оболочек и генетическая предрасположенность [17].

Роль полового пути передачи при рецидивирующей инфекции остается нерешенной. Однако, согласно данным большинства рандомизированных исследований [18], проведение лечения полового партнера не требуется.

Клинические проявления и диагностика кандидозного вульвовагинита. Доминирующим симптомом кандидозной инфекции является зуд [18]. Также достаточно распространены жжение, болезненность, дизурические явления. Симптомы обычно усиливаются за неделю до начала менструации. Интенсивность клинических проявлений варьирует, но при контаминации *C. glabrata* или *C. parapsilosis* заболевание протекает мало- или бессимптомно [18].

При осмотре наружных половых органов, влагалища и шейки матки обнаруживаются гиперемия и отек слизистых, экскориации и трещины, а также густые творожистые выделения.

Диагноз вульвовагинального кандидоза основывается на обнаружении *Candida* при микроскопическом исследовании с окрашиванием по Граму (информативность 50%), по результатам ПЦР-диагностики (информативность 99%) или культурального исследования (посев на агар Сабуро, среду Никерсон, Microstix-Кандида) [5]. Поскольку ни один из клинических признаков кандидозного вульвовагинита не является патогномоничным, клинический диагноз всегда должен быть подтвержден лабораторными методами [18].

Культуральное исследование не рекомендуется проводить рутинно всем пациенткам, так как возможно выявление колонизации, а не инфекции. Данный метод диагностики информативен для исключения инфекций *non-albicans*, резистентных к азолам, или в случае рецидивирующего течения заболевания [19, 20].

Самодиагностика и самолечение кандидозного вульвовагинита часто неточны и не должны поощряться [19]. Результаты ряда исследований, проведенных путем анкетирования, показали, что правильная самодиагностика кандидозного вульвовагинита осуществляется только в 11% [20]. При этом в 19% у пациенток на самом деле был бактериальный вагиноз, в 21% — смешанный вагинит, в 2% — трихомониаз и в 14% —н ормобиоценоз влагалища [9].

Лечение. Проведение терапии необходимо только в случае развития инфекции, т.е. при выявлении воспалительной реакции [21, 22], в случае носительства грибковой флоры лечения не требуется [23].

Схема лечения зависит от характера течения заболевания. В 90% наблюдений кандидозная инфекция протекает в неосложненной форме с эффективностью терапии, достигаемой в первые 1—3 дня. Осложненные инфекции требуют проведения более длительного курса терапии.

Критериями неосложненной кандидозной инфекции являются следующие [4]:

— единичные, нечастые эпизоды (⩽3 эпизодов в год),

— легкое течение заболевания,

— инфицирование *Candida albicans*,

— заболевание соматически здоровых и небеременных женщин.

В **таблице** представлены варианты местной и системной терапии при неосложненной кандидозной инфекции [20, 23].

Результаты рандомизированных исследований показали одинаково высокую эффективность как местного, так и системного применения антимикотических препаратов (выше 90%), однако применение коротких схем лечения приводит к снижению эффективности до 70—80% [23]. Местное применение лекарственных средств позволяет достичь клинического эффекта на 1—2 дня раньше, чем при пероральном приеме, и не имеет побочных эффектов, таких как желудочно-кишечные расстройства, головная боль, сыпь, преходящие нарушения функции печени, которые в ряде случаев наблюдаются на фоне системной терапии антимикотиками (азолами). В связи с тем что эффективность перорального и топического применения антимикотиков сопоставима, способ использования противогрибкого препарата определяется индивидуально в каждом конкретном случае [23].

Терапия больных с неосложненным кандидозным вульвовагинитом

Препарат	Форма, доза, длительность применения препарата
Интравагинальный препарат:	
Бутаконазол	2% крем, 5 г, 3 дня
Клотримазол	1% крем, 5 г или 100 мг, таблетки, 7—14 дней
Клотримазол	100 мг, таблетки, 2 раза в день, 3 дня
Клотримазол	500 мг однократно
Миконазол	2% крем, 5г, 7 дней
Миконазол	100 мг, свечи, 7 дней
Ломексин (фентиконазол)	600 мг, 2 капсулы с интервалом 3 дня
Ломексин	1000 мг, 1 капсула однократно
Ломексин	2% крем, 5г, 1—2 раза в день, 7 дней
Нистатин	1 таблетка (100 000 ЕД), 14 дней (Тержинан 10 дней)
Терконазол	0.4% крем, 5 г, 7 дней
Терконазол	80 мг, свечи, 3 дня
Пероральный препарат:	
Флуконазол	150 мг однократно
Итраконазол	200 мг однократно

В последние годы отмечается снижение чувствительности *Candida* spp. к флуконазолу, клотримазолу и повышение эффективности при терапии фентиконазолом [24]. В связи с этим с высокой эффективностью и низкой резистентностью местно применяется препарат фентиконазол (ломексин) [24, 25].

Фентиконазол является синтетическим производным имидазола (группа азолов) с уникальным строением молекулы, обеспечивающим этому препарату отличные от других фунгицидов свойства [24]. Топическое применение указанного антимикотического средства обеспечивает минимальную частоту нежелательных явлений и побочных эффектов. Высокая эффективность препарата обусловлена двойным механизмом противогрибкового действия как фунгистатического, так и фунгицидного. Кроме того, фентиконазол обладает противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Фентиконазол нарушает структуру клеточной мембраны гриба и провоцирует его саморазрушение за счет ингибирования синтеза ферментов, отвечающих за прикрепление гриба к поверхности эпителиальных клеток. Таким образом, нарушается адгезия к эпителиоцитам, первого и важного этапа патогенеза вульвовагинального кандидоза. Фунгицидный механизм действия связан с ингибированием биосинтеза эргостерола, изменяющего проницаемость клеточной стенки грибов, приводя к ее разрушению. Фентиконазол обладает выраженным антибактериальным действием на грамположительную флору (*Streptococcus* spp.*, Staphylococcus aureus*) и на *Trichomonas vaginalis*. Есть данные об активности его в отношении *Malassezia furfur, Trichoophton* spp., *Microsporum* spp.*, Epidermophyton floccosum, Bacillus sublilis., Gardnerella vaginalis* [26]. Единые патогенетические механизмы нарушений микробиоценоза влагалища и частое (до 24 %) сочетание с дисбалансом бактериальной флоры приводят к преимуществам применения фентиконазола при микст-инфекциях [24]. Препарат применяется в виде влагалищных капсул по 600 мг 2 раза с промежутком в 3 дня или в дозе 1000 мг однократно. Активность элиминации патогенных грибов прогрессивно увеличивается, а снижение общей бактериальной обсемененности особенно выражено в течение 48 ч после окончания терапии [24, 26]

Отличительной особенностью фентиконазола является отсутствие влияния на качественный и количественный состав индигенной флоры. Общая эффективность ломексина для лечения нарушений микробиоценоза влагалища достигала 94,1%, при терапии кандидозного вульвовагинита — 98,5%, а при смешанных нарушениях микробиоценоза влагалища — 85,7% [26].

Фентиконазол в ряде случаев превосходит по эффективности другие антимикотики местного действия, что доказано большим количеством (более 40) исследований, охвативших около 4 тыс. пациенток. Высокая эффективность препарата проявляется и в снижении частоты рецидивов кандидозного вульвовагинита. Концентрация препарата в тканях влагалища через 72 ч после окончания терапии превышает минимальную ингибирующую патогенные дрожжевые грибы концентрацию, что создает возможность однократного применения фентиконазола. Через 4 нед после проведенного лечения сохраняется высокий процент отрицательных результатов культурального исследования, как и на 5—7-й день после проведенной терапии. Отмечено увеличение эффективности лечения больных с вульвовагинальным кандидозом на 10—12% после двукратного применения фентиконазола по сравнению с однократным приемом [24]

Местное применение фентиконазола у пациенток с неосложненным и рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом доказало его высокую эффективность и безопасность, которые достигаются за счет быстрого купирования симптомов болезни, элиминации возбудителя при использовании минимальных доз и кратности введения, а также значительного уменьшения частоты рецидивов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64:1.
2. Буданов П.В. Современные подходы к лечению и профилактике генитального кандидоза. *Гинекология*. 2007;9:2:12-17. [Bydanov PV. Modern approaches to treatment and prevention of genital candidiasis. *Ginekologiya*. 2007;9:2:12-17. (In Russ.)].
3. Tibaldi C, Cappello N, Latino MA. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: risk factors and rates of occurrence. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:670.
   doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02842.x
4. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:340.
   doi: 10.1097/LGT.0b013e318273e8cf
5. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369:1961.
   doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9
6. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG. Survey of vaginal-flora Candida species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1501.
   doi: 10.1128/JCM.02485-07
7. McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM. Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis*. 2009;199:1883.
   doi: 10.1086/599213.8
8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. *Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение*. М.: Триада-Х. 2001; 472. Sergeev AYu, Sergeev YuV. [*Candidiasis. The nature of the infection, the mechanisms of aggression and defense, laboratory diagnosis, clinic and treatment*]. Moscow: Triada-X. 2001;472.
9. Vitali B, Pugliese C, Biagi E. Dynamics of vaginal bacterial communities in women developing bacterial vaginosis, candidiasis, or no infection, analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and real-time PCR. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73:5731.
   doi: 10.1128/AEM.01251-07
10. Zhou X, Westman R, Hickey R. Vaginal microbiota of women with frequent vulvovaginal candidiasis. *Infect Immun*. 2009;77:4130.
    doi: 10.1128/IAI.00436-09
11. Liu F, Liao Q, Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;92:43.
    doi: 10.1016/j.ijgo.2005.08.024
12. Donders GG, Babula O, Bellen G. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BJOG*. 2008;115:1225.
    doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01830.x
13. Babula O, Lazdāne G, Kroica J. Frequency of interleukin-4 (IL-4) -589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1258.
    doi: 10.1086/429246
14. Ray D, Goswami R, Banerjee U. Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care*. 2007;30:312.
    doi: 10.2337/dc06-1469
15. Patel DA, Gillespie B, Sobel JD. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:644.
    doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.027
16. Heng LS, Yatsuya H, Morita S, Sakamoto J. Vaginal douching in Cambodian women: its prevalence and association with vaginal candidiasis. *J Epidemiol*. 2010;20:70.
    PMID: 20009371. PMCID: PMC3900782
17. Janković S, Bojović D, Vukadinović D. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67:819.
18. Mendling W, Brasch J. German Society for Gynecology and Obstetrics. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses*. 2012;55:Suppl 3:1.
    doi: 10.1111/j.1439-0507.2012.02185.x
19. Diba K, Namaki A, Ayatolahi H, Hanifian H. Rapid identification of drug resistant Candida species causing recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol J*. 2012;53:193.
20. Weissenbacher T, Witkin SS, Ledger WJ. Relationship between clinical diagnosis of recurrent vulvovaginal candidiasis and detection of Candida species by culture and polymerase chain reaction. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279:125.
    doi: 10.1007/s00404-008-0681-9
21. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Байрамова Г.Р., Иванова Е.В. Современные возможности эффективного лечения вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2012;7:84-86. [Abakarova PR, Prilepskaya VN, Mezevitinova EA, Bairamova GR, Ivanova EV. Modern possibility of effective treatment of vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo i gynekologiya*. 2012;7:84-86. (In Russ.)].
22. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. *Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010;80. Prilepskaya BN, Bairamova GR [*Vulvovaginal candidiasis. Clinic, diagnostics, principles of therapy*]. Moscow: GEOTAR-Media. 2010;80. (In Russ.).
23. United States Food and Drug Administration Safety Communication: oral fluconazole in pregnancy
    http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm497656.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery (Accessed on April 26, 2016)
24. Иванова И.И., Степанян А.В., Джобава Э.М., Доброхотова Ю.Э. Опыт применения фентиконазола в лечении кандидозного вульвовагинита. *Гинекология*. 2012;14:1:72-74. [Ivanova II, Stepanyan AV, Dzhobava EM, Dobrokhotova YuE. Experience of the use of fenticonazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Gynekologiya*. 2012;14:1:72-74. (In Russ.)].
25. Степанян А.В., Иванова И.И., Джобава Э.М., Доброхотова Ю.Э. Новое в лечении кандидозного вульвовагинита. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;11:3:86-90. [Stepanyan AV, Ivanova II, Dzhobava EM, Dobrokhotova YuE. New in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012;11:3:86-90. (In Russ.)].
26. Буданов П.В., Асланов А.Г, Мусаев З.М., Чурганова А.А. Современный подход к терапии кандидозного вульвовагинита с учетом антимикотической резистентности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013;12:3:67-71. Bydanov PV, Aslanov AG, Mysaev ZM, Churganova AA. A modern approach to the treatment of candidal vulvovaginitis with regards antimycotic resistance. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013;12:3:67-71. (In Russ.)].

Поступила 26.04.17