

# Рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз: сучасні аспекти терапії дисбіотичних змін

Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні уrogenітальних інфекцій, рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз (рВВК), що визначається як чотири або більше епізодів вульвовагінального кандидозу протягом року, залишається актуальною медико-соціальною проблемою, посідаючи одне з перших місць у структурі акушерсько-гінекологічних захворювань. За сучасними даними, щорічно у світі на рВВК страждають близько 138 млн жінок, і, за прогнозами експертів, цей показник буде тільки зростати й до 2030 р. може перевищити позначку в понад 160 млн. У статті розглянуто ключові фактори розвитку рВВК, зокрема роль у цьому процесі *Candida*, та можливі варіанти патогенетичної терапії дисбіотичних змін.

**Ключові слова:** рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз, дисбактеріоз піхви, мікробіом, *Lactobacillus*, *Candida*, *Candida non-albicans*, антимікотики, сертаконазол.

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) – інфекційне запальне захворювання слизової оболонки жіночих статевих органів, спричинене грибами роду *Candida*, яке суттєво впливає на якість життя пацієнтів [1]. Згідно з результатами систематичного огляду глобального тягаря ВВК, щорічно у світі близько 138 млн (діапазон – 103–172 млн) жінок страждають від цього захворювання, при цьому 492 млн осіб – протягом усього життя [2].

Таким чином, рВВК, що визначається як чотири або більше епізодів захворювання протягом року, продовжує залишатися нагальною медичною проблемою. У 2018 році були презентовані результати систематичного огляду D.W. Denning et al., у якому оцінювалася частота рВВК у популяції. Аналіз проводився на підставі даних епідеміологічних досліджень, опублікованих у період із 1985 по 2016 рік, а також даних 6 тис. онлайн-опитувань, проведених у п'яти країнах Західної Європи та у США. На підставі отриманих даних дослідники визначили, що глобальна щорічна поширеність рВВК складає 3871 випадок на 100 тис. жінок, при цьому найвища його частота (9%) зареєстрована серед осіб віком від 25 до 34 років [4]. Розповсюдженість даної патології у жіночій популяції свідчить про те, що сьогодні у світі, незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні уrogenітальних інфекцій, купірування рВВК залишається актуальним питанням, що вимагає пошуку нових, більш ефективних стратегій його вирішення.

## Фактори патогенезу ВВК

ВВК вважається багатофакторним захворюванням, ключову роль у патогенезі якого відіграють такі фактори, як дисбактеріоз піхви, генетичне тло, стан імунної системи, а також колонізація і розмноження штамів *Candida spp.* Типовий склад вагінального мікробіому зазвичай представлений родом *Lactobacillus*, а також так званім мікробіомом, ключове місце в якому належить видам *Candida spp.* [5–8].

Види *Lactobacillus* відомі як «сторожі» вагінальної екосистеми, відіграють важливу роль у підтриманні здорового мікробіому піхви, а саме:

- за рахунок мікробної конкуренції зменшують патогенність потенційно патогенних мікроорганізмів, що знижує адгезію штамів *Candida* до вагінального епітелію, а також пригнічують їх надмірний ріст [9–11];

- підтримують рН піхви на рівні 4–4,5;
- забезпечують модуляцію локальної імунної системи;
- стимулюють синтез бактеріоцинів, які чинять антимікробну дію.

Наразі відомо, що ключовими факторами, асоційованими з розвитком дисбактеріозу піхви та подальшим розвитком рВВК, є зміна вагінального мікробіому зі зменшенням кількості *Lactobacillus* та переважанням *Candida*, а також високий рівень естрогенів [12, 13]. Окремо виділяють також фактори господаря, які відіграють важливу роль у патогенезі рВВК, включаючи цукровий діабет, замісну гормональну терапію та використання контрацептивів, у тому числі внутрішньоматкових спіралей [14]. У 20–30% пацієнтів із рВВК фактори ризику залишаються невідомими, що дає підстави класифікувати їх до групи ідіопатичного рВВК. Припускають, що штамми *Candida spp.* (їх вірулентність та міжіндивідуальні відмінності) відіграють ключову роль у патогенезі ідіопатичного рВВК. Так, із боку збудника найважливішими факторами хронізації процесу є набута стійкість до стандартної терапії, здатність патогенних грибів формувати біоплівки, що суттєво підвищує стійкість збудника до терапевтичних концентрацій флуконазолу, і все більше поширення кандидозної інфекції, спричиненої видом *Candida non-albicans*, яка є резистентною до флуконазолу та похідних імідазолу – першої лінії засобів, рекомендованих для стандартної терапії ВВК.

## Особливості ведення пацієнток із рВВК

Пригнічення збудника інфекції – ключове завдання у лікуванні ВВК. Відповідно до сучасних гайдлайнів, лікування ВВК залежить від етіологічного збудника, клінічної форми та перебігу захворювання [15–17]. Незважаючи на збереження провідної ролі *C. albicans* в етіології ВВК (85–90% випадків), за останні 10 років поширеність кандидозу, спричиненого іншими видами *Candida spp.* (наприклад, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis* та ін.), збільшилася майже вдвічі. І сьогодні ВВК, зумовлений видами *Candida*, відмінними від *C. albicans*, визначається як кандидозна інфекція, спричинена *C. non-albicans*. Крім того, поряд із ВВК у вигляді моноінфекції нерідкими є випадки його поєднання з іншою інфекційною патологією. В останні роки

почастішали випадки змішаних ВВК, зокрема бактеріально-грибково-трихомонадної етіології, що ускладнює діагностику й лікування захворювання. Усі ці фактори роблять проблематичним менеджмент пацієнтів із ВВК, знижують ефективність терапії, що і призводить до розвитку його рецидивів.

При веденні хворих на ВВК важливо враховувати, що лікування не становить труднощів тільки у разі безрецидивного ВВК. У випадках рВВК вибір терапії доволі непростий, оскільки представники *Candida spp.* входять до складу нормальної мікрофлори, а отже, досягти повної елімінації мікроорганізму дуже складно [18]. До того ж велика кількість видів грибів резистентні до більшості протигрибкових препаратів. Тому при рВВК, із метою підтримки клінічного та мікологічного контролю, стратегії лікування мають бути максимально ефективними, що передбачає застосування препаратів із широким спектром протигрибкової дії, у тому числі проти штамів *C. albicans* та *C. non-albicans* [19]. Окрім того, важливими факторами при виборі терапії рВВК має бути висока активність препаратів, а також зручність застосування й безпечність, що напряму впливає на комплаєнс [20]. Усім зазначеним критеріям найбільш повно відповідає антимікотик сертаконазол, відомий на фармацевтичному ринку України як **Залаїн® Овулі** (виробництва компанії Egis).

## Місце сертаконазолу у терапії ВВК: фокус на переваги над іншими антимікотиками

Сертаконазол – похідне бензотіофену та імідазолу, що чинить подвійну протигрибкову дію: має як фунгістатичні, так і фунгіцидні властивості. Подвійний механізм дії препарату зумовлений наявністю у його структурі не тільки імідазольового кільця, а й бензотіофену. Загальновідомо, що азолава структура антимікотичних препаратів порушує синтез ергостеролу – одного із ключових компонентів мембрани грибкової клітини, за рахунок чого й забезпечується фунгістатичний ефект [21].

З метою подолання резистентності *Candida* до антимікотиків, зокрема азолів, при розробці сертаконазолу до його складу було додано принципово новий компонент – бензотіофен – високоліпофільну сполучку, що полегшує проникнення діючої речовини в клітину. Маючи структурну подібність з амінокислотою триптофаном, бензотіофен легко вбудовується

в мембрану грибкової клітини й, взаємодіючи з ліпідами, забезпечує порушення її проникності. Це провокує розрив плазматичної мембрани грибкової клітини, що і призводить до її загибелі. При цьому ефект проявляється за мінімальних концентрацій препарату.


Дані сучасних досліджень підтвердили ефективність і безпечність застосування сертаконазолу в лікуванні рВВК. Протигрибковий спектр препарату включає патогени родів *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Aspergillus*, *Scedosporium* та ін. Препарат також чинить антимікробну дію на стрептококи, стафілококи та найпростіші (трихомонади) [22]. У рандомізованому дослідженні P. Wang et al. (2006) були продемонстровані більш висока ефективність, прийнятність та безпечність разового застосування сертаконазолу порівняно із триденним використанням еконазолу. Згідно з отриманими даними, ефективність сертаконазолу була статистично значущо вищою за результатами мікроскопічного дослідження уrogenітального мазка на мікрофлору (100% проти 72,2% на 7-й день,  $p=0,013$ ; 100% проти 77,8% на 14-й день,  $p=0,030$ ) [23–25]. У дослідженні P. Dellenbach et al. (2000) було оцінено ефективність супозиторіїв із сертаконазолом порівняно з еконазолом. Разове місцеве застосування сертаконазолу та еконазолу мало зіставні ефективності і безпечності, проте при використанні сертаконазолу частота рецидивів була достовірно нижчою через місяць після отримання негативного результату мікологічного дослідження [26].

Нещодавно також було оприлюднено дослідження M. Acaju et al. (2022) щодо оцінки місцевого застосування сертаконазолу під час вагітності та ризику несприятливих наслідків і серйозних вроджених аномалій плода [27]. Результати дослідження продемонстрували, що терапія сертаконазолом під час вагітності не асоціювалася з підвищеним ризиком будь-якого з досліджуваних наслідків, включаючи переривання вагітності, передчасні пологи і малий гестаційний вік при народженні. Не спостерігалось зв'язку між загальним ризиком серйозних вроджених аномалій та застосуванням сертаконазолу у вагітних протягом I триместру.

Таким чином, комбінована хімічна структура сертаконазолу (**Залаїн® Овулі**) забезпечує як фунгіцидну, так і фунгістатичну дію, що мінімізує ризик розвитку рВВК. Результати сучасних досліджень свідчать на користь застосування сертаконазолу при лікуванні ВВК та його рецидивів. Представлені дані свідчать не лише про високу ефективність препарату, а й про його безпечність, у тому числі й у вагітних жінок, що виокремлює препарат з-поміж інших антимікотичних лікарських засобів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хичь**



EUROPEAN PHARMACOPEIA  
1<sup>st</sup> Spanish Medication

EU

PREMIO GALENO

Mejor fármaco 1993

# Залаїн

## сертаконазол

# Залаїн

## овулі

Лікування однією дозою

Показання. Місцеве лікування вагінального кандидозу. Протипоказання. Гіперчутливість до протигрибкових засобів, похідних імідазолу або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Побічні реакції. Іноді можлива транзиторна місцева подразнювальна реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції. Р.П. №UA/1849/02/01. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. \*Інструкція для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

