

В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор, Г.Р. Байрамова, к.м.н., ГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН», г. Москва

Вульвовагинальный кандидоз — современные пути решения проблемы

Повсеместно увеличивающееся число больных вульвовагинальным кандидозом (ВВК) диктует необходимость более тщательного изучения данной проблемы, своевременной и правильной постановки диагноза и проведения рациональной этиотропной терапии.

Вульвовагинальный кандидоз — инфекционное поражение нижнего отдела гениталий, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Следует отметить, что в последние годы увеличивается число больных ВВК, который регистрируется не только как самостоятельное заболевание, но и как сопутствующее другим инфекциям, передаваемым половым путем. По данным различных авторов, в 24-45% случаев ВВК диагностируется в сочетании с бактериальным вагинозом (А.С. Анкирская и соавт., 2005, J.D. Sobel et al., 2004).

Большинство исследователей считают, что ситуация в мире в отношении частоты встречаемости ВВК не контролируется из-за высокого процента случаев самолечения пациенток. Вместе с тем показано, что кандидозные вульвовагиниты являются наиболее часто встречающейся генитальной инфекцией как в нашей стране, так и во всем мире. Так, по данным ряда авторов (Ю.В. Сергеев и соавт., 2003; А.С. Анкирская, 2001), ВВК встречается в 20-30% случаев в структуре инфекций влагалища. При этом почти у каждой второй пациентки наблюдаются повторные эпизоды заболевания, у 15-20% пациенток — частота эпизодов ВВК достигает 4 и более в год, что принято относить к хроническим рецидивирующим формам заболевания. Вместе с тем грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры влагалища и не вызывают заболевание. Так, 10-20% женщин являются кандидоносителями (отсутствие жалоб больных и клинических проявлений заболевания, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре — менее 10^3 КОЕ/мл).

Однако следует помнить о том, что под воздействием определенных экзо- и эндогенных факторов кандидоносительство может переходить в клинически выраженную форму и вызывать заболевание.

Анализ данных литературы показал, что рост заболеваемости ВВК связан с целым рядом причин, среди которых немаловажное значение имеет длительное и бесконтрольное применение антибиотиков, кортикостероидов, высокодозированных гормональных контрацептивов, длительное использование внутриматочной спирали, патология, связанная с иммунодефицитом, способствующие снижению защитных механизмов организма женщины, которые ведут к изменению нормальной микрофлоры влагалища и в последующем — к размножению грибов. Среди эндокринных заболеваний, способствующих возникновению кандидозной инфекции, выделяют сахарный диабет. Беременность также повышает вероятность возникновения данного заболевания. Предрасполагающими к развитию заболевания факторами являются также ношение тесной одежды, ожирение, несоблюдение гигиенических требований, жаркий климат. Следует отметить, что у большинства больных ВВК не удается выявить четкий предрасполагающий к развитию болезни фактор. Как правило, это многообразие различных предрасполагающих факторов, которые находятся в тесном взаимодействии.

Известно, что возбудителем кандидоза являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, насчитывающего более 170 видов. *C. albicans*, безусловно, имеет наибольшее

значение в возникновении данного заболевания и является возбудителем кандидоза в 75-80% случаев. Однако в последние годы немаловажное значение приобретают *C. non-albicans* виды, среди которых наибольшее значение имеет *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и др. Следует отметить, что *C. non-albicans* виды ассоциируются с хроническим течением вульвовагинального кандидоза и трудно поддаются терапии.

Вторым после *C. albicans* возбудителем, выделяемым при вагинальном кандидозе, является *C. glabrata*. ВВК, вызванный данным возбудителем, нередко протекает в хронической рецидивирующей форме, а в 7% случаев *C. glabrata* устойчива к препаратам имидазольного ряда, применяемым местно (А. Spinillo и соавт., 1994), а также к ряду системных препаратов. Кроме того, показано, что *C. glabrata* значительно чаще выделяется при ВВК на фоне сахарного диабета и ВИЧ-инфицирования.

Третье место по частоте встречаемости в разных исследованиях занимают различные виды *Candida* — обычно *C. tropicalis*, но иногда *C. krusei*, *C. parapsilosis* и другие дрожжевые грибы, в частности *Saccharomyces cerevisiae*.

Гораздо реже при ВВК выделяют *C. kefyr*, *C. guilliermondi*, очень редко — другие виды *Candida*.

В развитии кандидозной инфекции 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.

Candida spp. чаще поражают многослойный плоский эпителий, где и происходит адгезия возбудителя (прикрепление к поверхности клеток). Наиболее патогенный для человека вид — *C. albicans* — обладает наиболее выраженными адгезивными свойствами, вследствие чего усиливается процесс колонизации гриба. Однако следует отметить, что некоторые авторы (О.К. Хмельницкий, 2000) отмечают, что колонизация грибами может происходить и без выраженной адгезии.

В функционально полноценном эпителии и при нормальном микробиоценозе влагалища клетки *Candida* spp. отторгаются вместе с клетками эпителия при физиологическом слущивании поверхностных слоев. На поверхности цилиндрического эпителия, клетки которого продуцируют вещества, препятствующие прилипанию клеток *Candida* spp., их адгезия осуществляется значительно сложнее. Адгезия к вагинальным эпителиоцитам повышается при сахарном диабете и беременности и наиболее высока при их сочетании.

В результате стойкой адгезии при наличии способствующих факторов (изменение pH, разрыхление поверхностных слоев многослойного плоского эпителия, образование «ниш») развивается процесс колонизации *Candida* spp. (происходит усиленное размножение дрожжевых клеток и заселение ими слизистых). Колонизация может быть как кратковременной, так и постоянной.

Нарушение целостности покровного эпителия либо снижение функциональной активности неспецифических факторов защиты (трансферрина, лактоферрина, лизоцима, церулоплазмина, белков острой фазы,

маннозосвязывающего протена), исчезновение конкурирующей микрофлоры, а главное — нарушение иммунных защитных факторов приводит к преодолению клеточной защиты.

Важно отметить, что любое инфекционное заболевание ассоциируется с инвазией возбудителя. Возникающие при инвазии *Candida* в эпителий тканевые реакции являются наиболее характерными признаками, которые отличают последний от кандидоносительства. При инвазивном кандидозе слизистых оболочек, высланных многослойным плоским эпителием, можно выделить поверхностную форму с сохранившимся эпителиальным покровом и более глубокую с нарушением целостности эпителиального покрова и базальной мембраны.

В настоящее время по характеру течения заболевания выделяют следующие клинические формы ВВК:

- кандидоносительство;
- острый вульвовагинальный кандидоз;
- хронический (рецидивирующий) ВВК.

Для кандидоносительства характерно отсутствие жалоб больных и выраженной клинической картины заболевания. Однако при микробиологическом исследовании выделений влагалища обнаруживаются в небольшом количестве почкующиеся формы дрожжеподобных грибов при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия.

Острая форма ВВК — это, как правило, впервые возникший кандидоз, характеризующийся обильными выделениями из половых путей различного цвета и консистенции (белые, густые (сливкообразные) или хлопьевидные, творожистые, пленчатые), имеющими нерезкий кисловатый запах, сопровождающийся зудом, жжением в области влагалища и вульвы.

При хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе (ХРВК) в течение года регистрируется 4 и более клинически выраженных эпизодов данного заболевания. Показано, что у 50% женщин с ХРВК симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до трех месяцев после успешного излечения эпизода ВВК.

Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что рецидивы ВВК, как правило, вызываются одним штаммом гриба. Причину ХРВК склонны объяснять состоянием организма больной, в частности особенностями защитной системы влагалища. Частые рецидивы заболевания могут наблюдаться при нарушении местных иммунных механизмов. Кроме того, данные различных авторов свидетельствуют о том, что крайне редко удается выявить одну причину, приводящую к стойкому рецидивированию патологического процесса. Как правило, это сочетание нескольких предрасполагающих факторов (сахарный диабет, применение иммуносупрессоров, антибиотиков, гормональных препаратов, присоединение заболеваний вирусной этиологии и т. д.). Тактика лечения в этом случае отличается от терапии при спорадических эпизодах.

В последние годы многие авторы относят ХРВК к осложненному вульвовагинальному кандидозу, который нередко протекает на фоне экстрагенитальной патологии (сахарный диабет, иммуносупрессия и др.) и может быть вызван *C. non-albicans* видами.

Следует отметить, что существует два основных механизма возникновения ХРВК — реинфекция влагалища и рецидив, связанный с неполной элиминацией возбудителя.

Исследования, проведенные в настоящее время, опровергают теорию возможности реинфекции влагалища *Candida* из желудочно-кишечного тракта или других источников, например эндометрия. Показано, что у 25-50% женщин с ХРВК получены отрицательные результаты культурального исследования на протяжении 4-6 недель, что не согласуется с предположением о реинфекции влагалища штаммами дрожжеподобных грибов, обитающих в желудочно-кишечном тракте. Получены также данные о том, что эндометрий не может служить резервуаром инфицирования *Candida*. Однако данные других исследователей опровергают эту точку зрения.

Клиническая картина при ХРВК характеризуется меньшей распространенностью поражений, менее интенсивной гиперемией и отеком, влагалищные выделения менее обильны или могут отсутствовать.

При хроническом (рецидивирующем и персистирующем) кандидозе на коже и слизистых оболочках половых органов преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации и атрофии тканей. Кроме того, процесс может распространяться и на периаанальную область, а также на внутреннюю поверхность бедер. Как правило, симптомы заболевания стремительно развиваются за неделю до менструации и несколько стихают во время менструации. При хронической персистирующей форме интенсивность симптомов также нарастает перед месячными.

Среди лабораторных методов диагностики ВВК ведущая роль принадлежит микробиологическим методам исследования, которые включают комплексную оценку результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого.

Кольпоскопический метод диагностики не является специфическим и не позволяет определить этиологию заболевания. Вместе с тем при кольпоскопии выявляются изменения эпителия, характерные для воспалительного процесса: йоднегативные участки, размер и количество которых зависит от степени выраженности заболевания. При кольпоскопическом исследовании представляется возможным также диагностировать субъективно бессимптомные формы вагинита. При расширенной кольпоскопии признаки вагинита после окраски раствором люголя характеризуются мелкоточечными вкраплениями (в виде «манной крупы»), часто с выраженным сосудистым рисунком.

Таким образом, постановка диагноза ВВК должна базироваться в первую очередь на данных клинико-лабораторных исследований, среди которых приоритет отдается микробиологическим методам.

Целью медикаментозного воздействия является прежде всего эрадикация возбудителя: необходимо лечить в первую очередь не расстройство вагинального микробиоценоза и не предрасполагающие состояния, а инфекцию, вызванную *Candida*.

Выделение *Candida* в количестве более 1×10^2 КОЕ/мл при отсутствии клиники расценивают как бессимптомную колонизацию (кандидоносительство). Лечение при этом не назначается (10-25% населения являются транзитными носителями *Candida* в полости рта, 65-80% — в кишечнике, 17% — в детрите гастроудуodenальной язвы). Однако при наличии предрасполагающих факторов (беременность, инвазивные вмешательства — медицинский аборт, диагностические выскабливания и т. д.,

Продолжение на стр. 66.

В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор, Г.Р. Байрамова, к.м.н., ГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН», г. Москва

Вульвовагинальный кандидоз — современные пути решения проблемы

Продолжение. Начало на стр. 65.

применение иммуносупрессивной терапии) целесообразно назначение профилактического лечения с целью предотвращения перехода кандидозности в клинически выраженную форму заболевания.

С целью лечения ВВК используются следующие основные противогрибковые препараты:

- полиенового ряда (нистатин, натамицин, леворин и др.);
- имидазолового ряда (кетоназол, клотримазол, бутконазол, миконазол, омоконазол, эконазол и др.);
- триазолового ряда (итраконазол, флуконазол);
- прочие (препараты йода, генциан виолет и др.).

Основные принципы терапии при остром (неосложненном) течении ВВК — применение препаратов местного действия в течение 6-7 дней; использование препаратов системного действия (итраконазол по 200 мг два раза в день в течение одного дня, флуконазол в дозе 150 мг однократно).

Основными принципами терапии ХРВК (осложненного ВВК) являются:

- терапия противогрибковыми препаратами;

- профилактическая терапия (с целью предотвращения рецидивов заболевания).

Осложненное течение ВВК, при котором данное заболевание, как было сказано выше, носит хронический рецидивирующий характер, протекающий нередко на фоне сахарного диабета, патологии щитовидной железы, хронических заболеваний, иммунодефицитных состояний и другого, плохо поддаются терапии и требуют удлинения курса терапии препаратами как местного, так и системного действия. Как правило, курс терапии увеличивается вдвое, в частности локальная терапия препаратами полиенового ряда (натамицин, нистатин), имидазолового ряда (клотримазол, кетоназол, омоконазол, бутконазол и др.) проводится в течение 14 и более дней. Применение системных антимикотиков (итраконазол, флуконазол) при ХРВК рекомендовано основным курсом терапии, а затем с целью предотвращения рецидивов заболевания — профилактическим.

Преимуществом местных антимикотических препаратов является то, что они практически не всасываются и поэтому безопасны, создают высокую концентрацию антимикотика на слизистой оболочке, обеспечивают быстрое уменьшение клинических симптомов. Недостатки местной терапии заключаются в:

- неравномерном распределении препарата по поверхности слизистой оболочки, что создает условия для сохранения резервуаров инфекции, следовательно, ее рецидивов;

- необеспечении системной элиминации кандидозной инфекции в других резервуарах (кишечник, ротовая полость), что также приводит к рецидивированию инфекции;

- неудобстве использования, что снижает качество жизни пациенток.

Перечисленные недостатки местных средств предопределяют актуальность системной терапии.

Преимуществом системных антимикотиков является распределение во многие органы и ткани, следовательно, воздействие на возбудителя в любой локализации, без погрешностей, возможных при местном лечении. Одним из важных преимуществ системных антимикотиков является удобство назначения по сравнению с местными вагинальными формами.

Принимая во внимание рост устойчивости *Candida* к антимикотикам, в настоящее время системную терапию (особенно при ХРВК) нужно назначать только с учетом чувствительности возбудителя. Например, *S. krusei* генетически устойчива к флуконазолу, а у *S. glabrata* устойчивость появляется в процессе лечения флуконазолом.

В случае если провести культуральную диагностику не представляется возможным, а также если есть сомнения в результатах исследования, лечение ВВК следует проводить антимикотиком максимально широкого спектра действия.

В последние годы разработка новых перспективных методов терапии ВВК ведется по пути создания высокоактивной противогрибковой субстанции, которая позволила бы в минимально короткие сроки при минимальном проценте побочных реакций достичь высокого терапевтического эффекта в лечении данной патологии. Новый препарат для системного применения итраконазол относится к препаратам триазолового ряда, угнетает синтез эргостерола за счет действия на зависимый от системы цитохрома Р 450 фермент 14-деметилазу. Вследствие этого происходит нарушение образования эргостерола, формирующего мембрану гриба, с последующей гибелью клетки. Итраконазол является высоколипофильным соединением, и его наибольшая концентрация обнаруживается в тканях, особенно в жировой ткани кожи. Следует отметить, что концентрация итраконазола в тканях намного выше, чем в плазме крови и долгое время сохраняется после отмены препарата. В желудочно-кишечном тракте препарат всасывается не полностью, и около 55% принятой дозы поступает в кровь. Важно отметить, что он лучше всасывается при приеме с пищей, содержащей жиры.

Препарат имеет высокую степень связывания с альбуминами плазмы (99%), но благодаря своим липофильным свойствам быстро распределяется в тканях и биологических жидкостях, таких как мокрота, бронхиальный экссудат, влагалищное отделяемое. Итраконазол интенсивно метаболизируется в печени, при этом 1/3 выводится с мочой, более половины — с калом. Выведение препарата двухфазное, конечный период полувыведения составляет 20-30 ч, а при повторных приемах — 40 и более часов.

Помимо широкого спектра действия, итраконазол обладает высокой липофильностью, поэтому он сохраняется в тканях после окончания приема препарата еще в течение трех суток, гарантируя элиминацию возбудителя.

«Традиционные» схемы лечения предусматривают назначение итраконазола 200 мг один раз в сутки в течение трех дней. При ХРВК с целью профилактики развития ВВК назначают итраконазол в дозе 200 мг в первый день менструации в течение 6 менструальных циклов. Использование эубиотиков на втором этапе терапии ВВК не имеет научного обоснования ввиду того, что лактобактерии при микробиологическом исследовании при ВВК выявляются в высокой концентрации.

Таким образом, при назначении терапии ВВК необходимо учитывать, в какой форме протекает заболевание, факторы риска его возникновения, протекает ли ВВК в виде моноинфекции или на фоне инфекции, передаваемой половым путем, сопутствующую экстрагенитальную патологию, что в последующем будет влиять на успех терапии и позволит предотвратить развитие рецидивов заболевания.

Статья напечатана в сокращении. «Трудный пациент», № 9, 2006 г.



Новости

Грипп А (H1N1) у беременных

В 2009 году возникла пандемия гриппа, вызванного его вирусом А (H1N1). Американские ученые проанализировали зарегистрированные случаи заболевания гриппа при беременности, вызванные вирусом А (H1N1) в течение первого месяца от начала пандемии (15 апреля — 18 мая 2009 г.), а также материнской смертности, связанной с данной инфекцией, в течение первых двух месяцев пандемии (15 апреля — 16 июня 2009 г.).

Центр по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention, CDC) США осуществляет тщательное наблюдение за возникновением и течением гриппа у беременных. Каждый случай заболевания гриппом А (H1N1) подтверждается с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или выделением культуры вируса. В качестве подозрительных (вероятных) диагнозов гриппа А (H1N1) рассматривались случаи острого респираторного заболевания и положительных данных скринингового исследования на вирус гриппа А, но отрицательных результатов в отношении типов Н1 и Н3 при определении методом ПЦР.

В период с 15 апреля по 18 мая 2009 года в 13 штатах был зарегистрирован 31 лабораторно подтвержденный случай заболевания гриппом А (H1N1) у беременных, и 3 наблюдения, где диагноз расценен как вероятный. Были госпитализированы 11 (32%) пациенток. Относительная частота госпитализаций среди больных гриппом беременных в сравнении с популяцией в целом была выше. Таким образом, беременные при заболевании гриппом А (H1N1) госпитализировались в стационар в 4 раза чаще в сравнении с популяцией в целом (ОР=4,3; 95% ДИ 2,3-7,8).

17 (50%) беременных получали лечение озельтамивиром, причем у 8 (24%) терапия была начата в течение первых двух суток с момента появления первых клинических симптомов. У 2 из 17 кроме озельтамивира назначался второй противовирусный препарат (занамивир (n=1) и амантадин (n=1)). Достоверный либо вероятный диагноз пневмонии установлен у 6 из 34 беременных. У всех 6 беременных отмечено развитие первичной вирусной пневмонии, а впоследствии — острого респираторного дистресс-синдрома, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких. Все женщины с пневмонией погибли. Из 6 умерших ни у одной антивирусная терапия не была начата в течение 48 часов от появления первых симптомов гриппа. 5 пациенток были родоразрешены кесаревым сечением. У детей не обнаружено каких-либо признаков гриппозной инфекции.

Продemonстрировано, что вирус представляет серьезную опасность для беременных. В соответствии с существующими рекомендациями противовирусное лечение должно быть начато в кратчайшие сроки после появления клинических симптомов гриппа, оптимально — в течение первых 48 часов.

Jamieson D.J. et al. The Lancet, Vol. 374, pp. 451-458, August 2009.

Продолжительность второго периода родов у первородящих: связь с материнской и перинатальной смертностью

Американскими исследователями проведено многоцентровое проспективное исследование по оценке продолжительности второго периода родов у первородящих и ее взаимосвязи с развитием осложнений у матери и новорожденного.

Проведен вторичный анализ данных, полученных при изучении пульсоксиметрии плода в 14 клинических центрах. В период с мая 2002 г. по февраль 2005 г. в исследование по оценке пульсоксиметрии плода включена 5341 роженица. После исключения родоразрешенных оперативным путем в течение первого периода родов продолжительность второго периода родов (периода изгнания), а также исходы для матери и плода оценены у 4126 пациенток. По мере увеличения продолжительности

второго периода родов прогрессивно снижался процент родов, завершившихся самостоятельно через естественные родовые пути. При продолжительности периода изгнания <1 часа самопроизвольно завершилось 85,2% родов, а при ≥5 часов — около 9%.

Обнаружена значимая положительная взаимосвязь между продолжительностью второго периода родов и осложнениями со стороны матери, таких как хориоамнионит (ОР=1,60; 95% ДИ 1,40-1,83), разрывы промежности III-IV степени (ОР=1,44; 95% ДИ 1,29-1,60) и гипотония матки (ОР=1,31; 95% ДИ 1,14-1,51). При анализе неблагоприятных последствий длительного второго периода родов для плода обнаружена связь с необходимостью перевода новорожденного в отделение интенсивной терапии на более чем 48 часов (ОР=1,4).

Представленные результаты свидетельствуют, что у части рожениц второй период родов может быть продолжительным. Авторы исследования считают, что сам по себе длительный период изгнания не является поводом для изменения тактики ведения родов.

Rouse D.J. et al. Am J Obstet Gynecol. 2009 Oct; 201(4): 357.e1-7.

Сравнение исходов родов, принимаемых частнопрактикующими акушерками и в специализированных роддомах

Британскими учеными произведена сравнительная оценка исходов родов при оказании помощи частнопрактикующими акушерками и специалистами, работающими в рамках системы здравоохранения Шотландии.

Общее количество анализируемых наблюдений составило 8676, из них 1462 родов, мощность при которых оказывалась частнопрактикующими акушерками в период с 2002 по 2005 год. Первичная конечная точка исследования — относительное количество родов в головном предлежании без оказания специального пособия. Вторичные конечные точки: количество живых новорожденных, перинатальная смертность, начало родов (самопроизвольные/индуцированные роды), гестационный возраст на момент родоразрешения, применение медикаментозного обезболивания, продолжительность родов, разрывы промежности (наличие либо отсутствие; разрывы III-IV степени), оценка по Апгар <7, необходимость в переводе новорожденного в отделение интенсивной терапии и характер вскармливания.

Частота родов в головном предлежании без оказания специального пособия была выше в группе, где помощь оказывалась частнопрактикующими акушерками (77,9% и 54,3%; ОР=3,49; 95% ДИ 2,99-4,07). (1,7% и 0,6%; ОР=5,91; 95% ДИ 3,27-10,7). При анализе результатов пациенток с низкой степенью акушерского риска разница между группами по показателям мертворождения и неонатальной смертности оказалась статистически недостоверной (0,5% и 0,3%; ОР= 2,73; 95% ДИ 0,87-8,55). Средний гестационный возраст на момент родоразрешения был сопоставим в обеих группах. Сопоставимой оказалась частота разрывов промежности III-IV степени и низкой оценки новорожденного по шкале Апгар. Родившиеся при оказании помощи специалистами системы здравоохранения достоверно чаще нуждались в переводе в отделения интенсивной терапии. Матери, помощь которым оказывалась частнопрактикующими акушерками, чаще предпочитали исключительно грудное вскармливание.

Несмотря на некоторые преимущества, помощь при родах, оказываемая частнопрактикующими акушерками, сочетается с более высокой перинатальной смертностью, особенно в группе высокого риска.

Symon A. et al. BMJ. 2009 Jun 11; 338: b2060. doi: 10.1136/bmj.b206.

Подготовил Олег Мазуренко