

Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: некоторые аспекты этиопатогенеза и терапии

Около 70% женщин хотя бы однажды в жизни сталкиваются с такой проблемой, как вульвовагинальный кандидоз (ВВК). Как правило, это заболевание встречается у женщин всех возрастных групп, часто во время беременности. Однако актуальность проблемы ВВК обусловлена не только его высокой распространенностью. Кажущееся на первый взгляд безобидным заболевание вызывает выраженный дискомфорт и приводит к существенному снижению качества жизни женщины, а в некоторых случаях и к более серьезным осложнениям (рекуррентным инфекциям мочевой системы, стенозу влагалища, невынашиванию беременности, системному кандидозу и др.). В настоящее время в арсенале врача достаточно эффективных и безопасных средств для фармакотерапии ВВК, но, к сожалению, частота хронических форм этого заболевания (рецидивирующего или персистирующего ВВК) только увеличивается. В данной статье будут рассмотрены основные аспекты этиопатогенеза и лечения хронического рецидивирующего ВВК.

Приблизительно у 5-8% женщин, перенесших эпизод острого ВВК, в течение последующего года после его успешного излечения развивается рецидив, часто не один. Нередко повторный эпизод ВВК является более выраженным, длительным и хуже поддается лечению. О наличии хронического рецидивирующего ВВК мы можем говорить в том случае, когда у женщины в течение года развивается 4 и более клинически выраженных эпизода заболевания.

Основной причиной хронизации ВВК считают нарушение системного и местного, в частности клеточно-опосредованного, иммунитета, однако до конца этиопатогенез хронического рецидивирующего ВВК не изучен. Эпидемиологические исследования позволили выделить факторы риска развития хронического рецидивирующего ВВК. К ним относят сахарный диабет, патологию щитовидной железы, длительный (а иногда и бесконтрольный) прием антибиотиков, гормональную терапию, беременность, иммунодефицитные состояния. Определенную роль могут играть такие факторы риска, как психоэмоциональный стресс, чрезмерное употребление пищи, богатой углеводами, ношение облегающего нижнего белья, особенно из синтетических тканей, частое спринцевание, постоянное использование гигиенических прокладок, увеличение количества половых партнеров, рецептивный оральный секс и др.

При хроническом рецидивирующем ВВК чаще, чем при остром эпизоде заболевания, высеваются non-albicans виды *Candida*, прежде всего *C. glabrata*, а также *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и др.

Выделяют два основных механизма возникновения хронического рецидивирующего ВВК – реинфекция (из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или от сексуального партнера) и истинный рецидив, связанный с неполной элиминацией возбудителя. Многие авторы ставят под сомнение теорию реинфекции влагалища грибами *Candida* из ЖКТ. Так, M.L. O'Connog и J.D. Sobel (1986) показали, что у многих пациенток с хроническим рецидивирующим ВВК в кишечнике не выявляют грибов. Более того, даже в случае выявления таковых штаммы не всегда идентичны. В то же время у здоровых женщин в кишечнике нередко обнаруживают грибы рода *Candida*.

В пользу теории неполной эрадикации свидетельствует факт выявления при электронной микроскопии бластоспор и гифов грибов в неповрежденных клетках эпителия влагалища и кишечника после проведения антимикотической терапии (J. Garcia-Tamago et al., 1982).

I.W. Fong (1994) показал, что у 48,2% пациенток во время рецидива ВВК грибы выявляют в слизистой оболочке не только влагалища, но и прямой кишки. Однако при обследовании этих же женщин в период ремиссии грибы в прямой кишке обнаруживали лишь в 10,1% случаев. С такой же частотой грибы в кишечнике были выявлены у здоровых женщин контрольной группы. Таким образом, I.W. Fong пришел к выводу, что колонизация слизистой оболочки прямой кишки является скорее следствием, а не причиной рецидивов ВВК.

Результаты нескольких исследований продемонстрировали, что у 25-50% женщин с рецидивирующим ВВК в течение 4-6 недель после адекватного антимикотического лечения грибы во влагалище не обнаруживаются, что также противоречит предположению

о реинфекции влагалища штаммами дрожжеподобных грибов, обитающих в ЖКТ.

Определенную роль многие исследователи отводят половому пути передачи инфекции, в том числе рассматривается возможность реинфекции от сексуального партнера в случае рецидивирующего ВВК. Нельзя не отметить тот факт, что наиболее высокая заболеваемость ВВК отмечается среди женщин репродуктивного возраста. В исследованиях M.L. O'Connog, J.D. Sobel (1986) и I.W. Fong (1992) доказали, что у половых партнеров пациенток с рецидивирующей формой ВВК грибы рода *Candida* обнаруживали в 30-40% случаев в полости рта, в 26-30% – на слизистой оболочке полового члена, в 15% – в яичулке.

Одной из основных причин неполной эрадикации грибов после проведения антимикотической терапии ВВК является их резистентность к некоторым препаратам. По данным T.G. Vauters et al., частота развития ВВК, вызванного *C. albicans* и *C. non-albicans*, существенно возросла в популяции после того, как флуконазол был отнесен к безрецептурным препаратам, что связано с развитием устойчивости к этому препарату (до 30% штаммов). Наиболее высокий уровень резистентности (45-75%) зафиксирован для non-albicans штаммов – *C. krusei* и *C. glabrata*. Дальнейшему росту устойчивости грибов к флуконазолу способствовало широкое применение генериков этого препарата с недоказанной биоэквивалентностью. Поэтому сегодня хронический рецидивирующий ВВК, во многих случаях вызванный резистентными штаммами, вряд ли может быть излечен с помощью традиционных схем терапии.

Таким образом, основной задачей терапии при хроническом рецидивирующем ВВК является эрадикация возбудителя, то есть в первую очередь необходимо лечить не расстройство вагинального микробиоценоза и не предрасполагающие состояния, а инфекцию, вызванную грибами *Candida*. Следует признать, что комплексный подход, учитывающий массу сопутствующих факторов и предполагающий одновременное воздействие на них, приводит к необоснованной полипрагмазии, излишнему усложнению схемы лечения как для врача, так и для пациента, ее удорожанию, а иногда способствуют торпидному течению заболевания.

Так, использование эубиотиков для коррекции кишечного дисбиоза при ВВК не имеет научного обоснования, хотя широко распространено в клинической практике. Целесообразность лечения полового партнера согласно современным рекомендациям допустима, но достоверно не доказана. Неясность и вариабельность иммунологических изменений при хроническом рецидивирующем ВВК вынуждает воздерживаться от общих рекомендаций по иммунокоррекции и отдавать предпочтение оценке иммунологического статуса в каждом случае заболевания. Не имеет убедительных доказательств и предположение о том, что лечение пероральными антимикотиками местного действия для исключения возможного источника реинфекции в кишечнике способствует сокращению рецидивов.

Необходимость применения антимикотических средств при ВВК, особенно рецидивирующем, мало у кого вызывает сомнение. Но каким препаратам этого класса отдавать предпочтение?

Идеальный препарат для лечения грибковой инфекции, в частности ВВК, должен обладать следующими качествами:

- широким спектром антифунгального действия, включая все виды грибов рода *Candida* и другие патогенные дрожжевые грибы;

- низким уровнем резистентности наиболее распространенных видов *Candida*;

- доказанной клинической эффективностью;

- высоким профилем безопасности (низкая локальная и системная токсичность, минимальное влияние на нормальную микрофлору влагалища);

- удобством применения (минимальная кратность приема в сутки, короткий курс лечения), что обеспечивает высокую приверженность лечению.

Антимикотические средства для лечения ВВК можно условно разделить на две группы – для локального или системного применения. Согласно результатам обзора Кокрановского сотрудничества (M. Nurbhai et al., 2007), включавшего 19 исследований с участием пациенток в возрасте от 16 лет и старше с неосложненным ВВК, достоверная разница в эффективности и безопасности между местными и пероральными антимикотиками отсутствует. Препараты местного действия ввиду их непосредственного введения во влагалище, где они создают высокую концентрацию, позволяют достичь значительного терапевтического эффекта при минимальном количестве побочных реакций и не требуют особых условий для применения.

Важно отметить, что успех лечения в первую очередь зависит от приверженности пациенток к лечению, что чаще всего определяется степенью удобства применения препарата. Так, при необходимости применения препарата раз в сутки рекомендации врача выполняют 74-99% пациенток, 2 раза в сутки – 57-70%, 3 или 4 раза в сутки – 50-52% и 40-42% соответственно. Не менее важным фактором является и длительность курса терапии.

Поэтому при разработке новых антимикотических препаратов для повышения приверженности пациенток к лечению были предприняты шаги по сокращению длительности и кратности их применения при сохранении высокой клинической эффективности. Чтобы этого достичь, необходимо увеличить дозу препарата на один прием, однако при таком условии актуальным становится вопрос безопасности терапии. Разрешить проблему позволило создание ряда местных антимикотических препаратов из группы имидазолов, для которых характерна низкая системная биодоступность при применении в больших дозах (изоконазол, оксиконазол, тиоконазол, омокконазол и сертаконазол). Кроме того, имидазолы обладают более высокой активностью, чем триазолы, в отношении non-albicans видов *Candida*, а также активны в отношении штаммов *C. albicans*, устойчивых к флуконазолу.

К группе имидазолов относится омокконазол нитрат, который на украинском рынке представлен препаратом Микогал (вагинальные суппозитории 150 и 300 мг; 1% крем). Омокконазол, как и другие имидазолы, ингибирует биосинтез эргостерола клеточной мембраны гриба, в результате чего происходит гибель его клеток. Микогал обладает выраженным противогрибковым действием в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в частности *C. albicans*, а также других патогенных и условно патогенных грибов. Кроме антимикотического действия, препарат также проявляет

антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов.

Вагинальные суппозитории Микогал назначают раз в сутки по 1 свече на ночь: свечи по 150 мг – в течение 6 дней, свечи по 300 мг – 3 дней. Короткий курс терапии (3 дня) позволяет повысить приверженность пациенток к лечению, следовательно, эффективность терапии и вероятность эрадикации возбудителя, тем самым сокращая риск рецидива.

Клиническая и микробиологическая эффективность Микогала была изучена в ряде клинических исследований, где эти показатели варьировали от 79% до 96%. В исследовании С.П. Писаревой и соавт. (2008) были включены 100 женщин во II триместре беременности в возрасте 20-35 лет с острым ВВК, которые были госпитализированы в отделение акушерской патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» с угрозой невынашивания. Для лечения ВВК пациенткам назначали вагинальные свечи Микогал в дозе 150 мг (по 1 суппозиторию раз в сутки перед сном) в течение 6 дней. В контрольной группе назначали клотримазол. Микробиологическая эффективность Микогала через неделю после завершения курса лечения составила 93%, клиническая – 96%; в группе клотримазола – 81% и 83,8% соответственно. Через месяц грибы рода *Candida* высевались у 16% женщин контрольной группы и только у 4% группы Микогала. Установлено также, что применение свечей Микогал способствовало эрадикации сопутствующей условно патогенной и патогенной грамположительной флоры (стафилококки, стрептококки) в большем количестве случаев, чем использование клотримазола. Препарат Микогал хорошо переносился беременными и не оказывал неблагоприятного влияния на течение беременности, состояние плаценты и плода.

В исследовании Т.Ф. Татарчук и соавт. с участием пациенток с острым ВВК сравнивали эффективность применения суппозитория Микогал (300 мг на ночь в течение 3 дней) и однократного перорального приема флуконазола в дозе 150 мг. Его результаты подтвердили высокую клиническую и микробиологическую эффективность Микогала. После лечения у подавляющего большинства женщин были устранены основные субъективные симптомы ВВК (зуд и жжение во влагалище, жжение при мочеиспускании, творожистые выделения), эрадикация грибов *C. albicans* была достигнута в 96,6% случаев по сравнению с 73,33% в группе флуконазола. После курса терапии только у женщин контрольной группы выявляли *C. glabrata* и *C. tropicalis*, что можно объяснить более широким антимикотическим спектром действия препарата Микогал, в частности на non-albicans виды *Candida*.

В исследовании В.Н. Прилепской и соавт. (2004), которое проводилось в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, принимали участие 58 женщин репродуктивного возраста с диагнозом острого ВВК. Всем пациенткам назначался препарат Микогал в дозировке 300 мг интравагинально раз в сутки в течение 3 дней. При опросе большинство женщин отметили улучшение состояния уже на второй день лечения. Клиническая эффективность Микогала через 6-9 дней после окончания курса терапии составила 86,2%.

Таким образом, Микогал, обладая высокой эффективностью и безопасностью, является препаратом выбора для лечения ВВК. Возможность однократного применения в сутки и короткий курс терапии позволяют повысить приверженность пациенток к лечению и, соответственно, его эффективность. Это очень важно в случае хронического рецидивирующего ВВК, так как полная эрадикация возбудителя позволяет существенно снизить риск рецидива.

Подготовил Вячеслав Килимчук

