

Современный взгляд на проблему диагностики и лечения вульвовагинального кандидоза

Е.Т. Мальбахова, В.Г. Арзуманян

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Несмотря на высокую распространенность вульвовагинального кандидоза, диагностика и лечение представляют трудности. Легкодоступность антимикотических препаратов, неконтролируемое их применение пациентками, отсутствие лабораторной диагностики на должном уровне приводят к росту заболеваемости, особенно рецидивирующих форм, связанной с неуклонным ростом клинически значимых грибов, а также штаммов, устойчивых к антимикотическим средствам.

Обсуждение. Сегодня все чаще встает вопрос о необходимости разработки препаратов для профилактики ВВК, так как известно, что именно снижение местного иммунитета ведет к рецидивам заболевания. Полным ходом идут клинические исследования препаратов для иммунокоррекции, некоторые из них перешли во вторую фазу исследований.

Заключение. Опираясь на современные научные данные, можно заключить, что основными правилами в диагностике и лечении ВВК являются обязательная диагностика микробиологическими тестами с определением чувствительности к антимикотическим препаратам, особенно при рецидивирующем ВВК, тщательный сбор анамнеза и осмотр для определения формы и тяжести заболевания (острый, рецидивирующий, осложненный, неосложненный), длительности терапии — при остром неосложненном от 1 дня до 7 дней, при рецидивирующем осложненном — от 7 до 14 дней. Выбор конкретного препарата и пути его введения при условии определенной в ходе лабораторных исследований чувствительности к ним основывается на предпочтениях врача, удобстве для пациентки и стоимости препарата. Применение пробиотиков для профилактики и лечения ВВК на сегодняшний день дискуссионно.

Ключевые слова: **вульвовагинальный кандидоз, диагностика, лечение.**

Current concept of the diagnostics and treatment of vulvovaginal candidosis

Ye.T. Malbakhova, V.G. Arzumanyan

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Oparin str., 4, Moscow, 117997, Russia

In spite of high prevalence of vulvovaginal candidosis (VVC), its diagnostics and treatment pose a serious problem. Factors such as accessibility of antimycotic drugs, their uncontrolled application by patients and absence of any appropriate laboratory diagnostics result in the growth of the incidence rate, in particular, of recurrent forms related to a steady growth in the number of fungi of clinical importance as well as strains resistant to antifungal drugs.

Discussion and conclusion. Today the problem of the need to develop VVC prevention drugs is increasingly urgent because reduced immunity results in relapses of the disease. Clinical trials of drugs for immune system correction are ongoing, and some of them have reached Phase 2.

Based on the present-day research data, it is possible to conclude that the key standards for VVC diagnostics and treatment are as follows: mandatory diagnostics with the use of microbiological tests to determine the sensitivity to antifungal medicines, in particular, in case of recurrent VVC, and collection of detailed medical history data and physical examination to determine the form and severity of the disease (acute, recurrent, complicated or uncomplicated) and treatment duration: 1—7 days for acute uncomplicated forms and 7—14 days for recurrent complicated forms. The specific drug and route of administration are to be selected based on the physician's preferences, patient's convenience and cost of the drug provided the drug sensitivity is determined by laboratory tests. The administration of probiotics for VVC prevention and treatment is disputable today.

Key words: **vulvovaginal candidosis, diagnostics and treatment.**

Corresponding author: e.malbakhova@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 2: 111—115.

■ Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) является одной из самых распространенных влагалищных инфекций. Несмотря на кажущуюся банальность ВВК, его диагностика и лечение, особенно рецидивирующих форм, до сих пор представляют трудности.

Достаточно серьезной проблемой является бесконтрольное применение антимикотических препаратов. Легкодоступность, неадекватная рекламная информация в медиаисточниках, мнение пациентов, что они способны поставить диагноз самостоятельно, и, более того, диагностика «на глаз» врачом приводят к росту резистентности микроорганизмов и числа хронических форм заболевания. Диагностика и лечение ВВК остаются серьезной гинекологической проблемой, обусловленной ростом иммунодефицитных состояний. На сегодня известно, что переход грибной микрофлоры из разряда симбионтов в разряд оппортунистов связан в основном с низким уровнем антимикробных пептидов (АМП), составляющих первую линию врожденной защиты от ВВК.

Неуклонно растущий список клинически значимых видов микроорганизмов и диагностика без применения лабораторных микробиологических исследований ведут не только к неадекватной терапии и увеличению числа резистентных штаммов, но и к росту числа хронических, рецидивирующих форм заболевания.

Обсуждение

Первым и очень важным этапом в диагностике ВВК является сбор анамнеза. На этом этапе уже определяется тактика дальнейшего лечения, так как доказано, что длительность лечения ВВК зависит от формы течения заболевания: острая или хроническая, осложненная или неосложненная.

В лабораторной диагностике наиболее широко используется микроскопия мазка, на которой зачастую врачи останавливают свой поиск. Какая проблема лежит здесь: в зарубежной практике и научных исследованиях принято использовать микроскопию нативного мазка, тогда как у нас повсеместно используется только мазок по Граму. По специфичности и чувствительности последний метод значительно уступает микроскопии нативного мазка, что может приводить к неправильной диагностике, а соответственно, и терапии [6, 8].

Следующий важный этап диагностики — посев отделяемого с постановкой чувствительности, но недостаток в длительности исследования. Сегодня уже разработаны методики, которые позволяют гораздо быстрее получить спектр микробной обсемененности влагалища, например Femoflor, однако их недостаток в отсутствии информации о чувствительности к антимикотическим препаратам, а соответственно, — и трудностях в выборе и адекватности терапии. Таким образом, основным и наиболее информативным методом диагностики остается микробиологический посев

отделяемого из влагалища с определением чувствительности к антимикотикам.

Сегодня научное сообщество ищет пути решения проблемы терапии ВВК с использованием не только антимикотических препаратов. Все чаще в литературе появляются сообщения о поиске путей профилактики заболевания. Так, одна из наиболее часто встречающихся и популярных тем — использование препаратов, содержащих лактобактерии, с профилактической и терапевтической целью. Данные подобных исследований очень противоречивы. Однако в 2013 г. в Кокрановской библиотеке был опубликован доклад о готовности систематическом обзоре (метаанализе), посвященном данной проблеме. Стоит отметить, что авторами найдены исследования, в которых лактобактерии используются в качестве препаратов для терапии ВВК, датированные от 1946 г. по настоящий день. В первую очередь авторы отметили, что основными препаратами выбора в лечении ВВК остаются антимикотические препараты: для неосложненного ВВК рекомендован короткий курс антимикотических препаратов (от 1 дня до 7 дней) [7, 9, Centers 2010 the Centers for Disease Control (CDC)-recommended treatments for Uncomplicated VVC (Centers 2010)]. Кроме того, доказано, что оральный и интравагинальный пути введения препаратов дают схожий эффект [9, Centers 2010], терапия препаратами азолового ряда у пациентов, завершивших полный курс лечения, в 80—90% случаев приводит к исчезновению симптомов заболевания и негативным культуральным тестам (Centers 2010).

При осложненном течении ВВК рекомендован интенсивный пролонгированный курс терапии антимикотиками (не менее 7 дней до 14 дней) (Centers 2010).

До окончания и получения данных метаанализа трудно судить об эффективности терапии и профилактики ВВК с использованием препаратов, содержащих лактобактерии [5].

Мировое научное сообщество на сегодняшний день склоняется к мнению, что будущее в лечении хронических рецидивирующих форм ВВК за применением производных АМП, разработка которых уже идет в полном объеме (микробициды). Современные научные исследования направлены не только на изучение факторов местного иммунитета, но и на разработку препаратов для заместительной терапии местного иммунитета, однако результаты этих исследований в практику врача пока не вошли.

Кроме того, известно, что полным ходом идут клинические исследования вакцины для лечения и профилактики ВВК. На сегодняшний момент известно о двух клинических исследованиях вакцин против рецидивирующего ВВК, одно из исследований завершило первую фазу, второе исследование перешло во вторую фазу [4].

Один из ведущих экспертов, изучающих ВВК, J. Sobel отмечает, что сегодня в арсенале врача мно-

жество антимикотических препаратов, которые имеют как оральную, так и вагинальную форму выпуска, тем не менее за последние 20 лет на рынке не появилось ни одного нового антимикотика. Автор отмечает, что выбор препарата, длительность его назначения, форма выпуска (таблетированная или суппозитории) для терапии ВВК зависят от нескольких факторов: результатов микробиологических тестов по чувствительности к антимикотикам, формы течения заболевания (острая, рецидивирующая, осложненная, неосложненная), предпочтения пациентки по приему препарата (таблетки или суппозитории), т. е. что для нее будет удобнее, а также стоимость препарата [15].

Наиболее широко в практике используются антимикотические препараты двух рядов: азолового и полиенового [15]. И те, и другие препараты имеют как преимущества, так и недостатки. Например, все чаще встречаются данные о снижении чувствительности возбудителей ВВК к некоторым препаратам азолового ряда [3]. Наряду с этими публикациями имеется множество данных о высокой эффективности азолов в лечении ВВК [14]. Кроме того, например, такой препарат, как флуконазол является наиболее распространенным в мировой практике. Вместе с этим нельзя не отметить преимущества препаратов полиенового ряда, таких как натамицин, которые являются менее токсичными, не туморогенны, не всасываются в кровь из кишечника, разрешены на любых сроках беременности, обладают высокой чувствительностью к грибам *Candida spp.* [1—3].

Существует ряд крупных клинических исследований, в которых сравнивались два пути приема препаратов — оральный и интравагинальный, доказывающих, что эффективность лечения и в том, и в другом случае равноценна [11—14]. Однако есть мнение, что все же системные антимикотики (таблетированные формы) лучше оставить для лечения системных микозов, но достаточной научной базы это мнение за собой не имеет.

Кроме того, при сравнении двух путей приема антимикотических препаратов установлено, что, несмотря на идентичную эффективность лечения, при полном завершеном курсе терапии все же исчезно-

вание симптомов ВВК быстрее достигается при местном применении препаратов, но длительность терапии всегда больше, нежели при применении таблетированных форм, даже при неосложненном остром ВВК [12]. Нельзя также не отметить, что местное применение препаратов для лечения ВВК позволяет избежать токсического их воздействия на печень. Так, именно по причине высокой гепатотоксичности такой препарат олового ряда, как кетоконазол, запрещен к применению при ВВК во многих странах.

В случаях с рецидивирующим ВВК или острым осложненным ВВК часто приходится говорить о сочетанной терапии, когда к основной терапии суппозиториями или таблетированными формами необходимо добавить крем-формы при вовлечении в процесс вульвы. Опять же в этом случае преимущества на стороне натамицина, который имеет все три формы выпуска.

В зарубежной литературе часто приводятся схемы лечения ВВК, осложненного вульвитом, или при тяжелом течении ВВК, включающие наряду с антимикотическими препаратами стероиды для местного применения. Однако в нашей стране данная практика не распространена.

Заключение

Опираясь на современные научные данные, можно заключить, что основными правилами в диагностике и лечении ВВК являются обязательная диагностика микробиологическими тестами с установлением чувствительности к антимикотическим препаратам, особенно при рецидивирующем ВВК, тщательный сбор анамнеза и осмотр для определения формы и тяжести заболевания (острый, рецидивирующий, осложненный, неосложненный), а также длительности терапии: при остром неосложненном — от 1 до 7 дней, при рецидивирующем осложненном — от 7 до 14 дней. Выбор конкретного препарата и путь его введения при условии определенной в ходе лабораторных исследований чувствительности к ним основываются на предпочтениях врача, удобстве применения для пациентки и стоимости препарата. Применение пробиотиков для профилактики и лечения ВВК на сегодняшний день дискуссионно. ■

Литература

1. Kisina V.I., Stepanova Zh.V., Mirzabekova M.A., Kurchavov V.A. The dependence of the clinical picture of vulvovaginal candidiasis on the species composition of *Candida* and effectiveness of fluconazole in the primary and recurrent candida infection. *Ginekologiya. Consilium Medicum* 2000; 2 (6): 193—195. [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 кандидиаинфекции. *Гинекология. Consilium Medicum* 2000; 2 (6): 193—195.]
2. Sokolova T.V., Grigorian S.A. Соколова Т.В., Григорян С.А. Успехи медицинской микологии 2007; 10: 30—31. Рахманова С.Н., Юцковский А.Д., Накорякова Л.Ф. Тихоокеанский медицинский журнал 2009; (1): 92—94.
3. Malbakhova E.T. et al. Vulvovaginal candidiasis: species diversity and sensitivity to antifungal drugs. *Obstetrics and Gynecology* 2009; 4: 44—46. [Мальбахова Е.Т. и соавт. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. *Акушерство и гинекология* 2009; (4): 44—46.]
4. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *VJOG*. 2014 Jul 23. doi: 10.1111/1471-0528.12994. [Epub ahead of print] *Patient Preference Adherence*. 2014; 8: 31—34.]
5. Huan Yu Xie, Dan Feng, Dong Mei Wei, Hui Chen, Ling Mei, Xun Wang, Fang Fang Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women Editorial Group: Cochrane Sexually Transmitted Infections Group Published Online: 30 APR 2013 DOI: 10.1002/14651858.CD010496 Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
6. Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: A mycological perspective. *Critical Reviews in Microbiology* 2011; 37 (3): 250—61.
7. Nurbhai M., Grimshaw J., Watson M., Bond C., Mollison J., Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2].
8. Omar A.A. Gram stain versus culture in the diagnosis of vulvovaginal candidiasis. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2001; 7 (6): 925—34.
9. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Benjamin D.K. Jr, Calandra T.F., Edwards J.E. Jr, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48 (5): 503—35.
10. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. *Clin Infect Dis*. 1995; 20 (Suppl 1): S80—S90. [PubMed].
11. Watson M.C., Grimshaw J.M., Bond C.M., Mollison J., Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 4: CD002845. [PubMed].
12. Sobel J.D., Brooker D., Stein G.E. et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis. *Fluconazole Vaginitis Study Group. Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172: 1263—1268. [PubMed].
13. Sobel J.D., Faro S., Force R.W. et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 203—211. [PubMed].
14. Sobel J.D. Factors involved in patient choice of oral or vaginal treatment for vulvovaginal candidiasis. *Patient Preference Adherence*. 2014; 8: 31—34. Published online Dec 16, 2014.

об авторах:

Е.Т. Мальбахова — к.м.н., научный сотрудник модельного отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» (дир. — акад. РАН Г.Т. Сухих) Минздрава России, ГУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (дир. — акад. РАН В.В. Зверев) РАН, Москва

В.Г. Арзуманян — д.б.н., зав. лабораторией физиологии грибов и бактерий ГУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (дир. — акад. РАН В.В. Зверев) РАН, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье