

В.Н. СЕРОВ, д.м.н., профессор, академик РАН, Н.А. БУРАЛКИНА, д.м.н., М.Ю. БОРИСЕНКО, к.м.н., Ф.Ш. МАМЕДОВА  
 Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛУКОНАЗОЛА

## В ЛЕЧЕНИИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

В статье отражены основные проблемы диагностики и лечения пациенток с вульвовагинальным кандидозом (ВВК). Отмечено, что *Candida albicans* вызывает кандидоз в 75–80% случаев. Клиническими формами ВВК являются: кандидоносительство, острый ВВК, хронический (рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз (ХРВВК). Описаны основные диагностические подходы к лечению и предотвращению рецидивов заболевания. Авторы представили данные об эффективности антифугального препарата Дифлюкан в борьбе с ВВК.

### Ключевые слова:

вульвовагинальный кандидоз  
 диагностика  
 лечение  
*Candida albicans*  
 Дифлюкан

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) занимает одно из ведущих мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости. Данная патология характеризуется поражением слизистой вульвы и влагалища, вызываемая дрожжеподобными грибами рода *Candida* (С). В структуре инфекционной патологии нижнего отдела гениталий частота встречаемости ВВК составляет от 30 до 45% [1, 2]. Количество случаев заболеваемости увеличивается у женщин после начала половой жизни, однако может встречаться у девочек-подростков [3] и у женщин в пери- и постменопаузе, хотя частота обнаружения кандид снижается на 7% с каждым годом [4, 5].

В 75–80% случаев возбудителем ВВК является *C. albicans* [6]. Вторым по частоте возбудителем заболевания является *C. glabrata*, ее выявление, как правило, характерно для резистентных случаев или хронического течения заболевания и отличается устойчивостью к лечению. Менее часто данную патологию вызывают *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. parapsilosis* [7, 8].

Грибы рода кандида – это одноклеточные микроорганизмы, аэробы, относительно большой величины, округлой формы, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, способны образовывать псевдомицелий. Стенка клетки кандиды содержит фосфолипазу, которая способствует проникновению гриба в эпителиальную клетку [9]. При гистологическом исследовании биопсированных кусочков слизистой обнаружено глубокое проникновение грибов и размножение их как в

поверхностных и промежуточных, так и в базальных клетках эпителиального слоя [10]. Однако следует отметить, что грибы рода *C. albicans* могут находиться во влагалище здоровых женщин (кандидоносительство) [11] и при определенных условиях под действием экзо- и/или эндогенных факторов становятся патогенными, вызывая заболевание. К факторам, приводящим к развитию ВВК, относятся: *механические* (первый половой контакт, длительное ношение ВМС, травматическое повреждение слизистой влагалища); *физиологические* (беременность, менструация); *эндокринные* (сахарный диабет, гипотиреоз); *ятрогенные* (лучевая терапия, антибиотики, оральные контрацептивы, цитостатики); а также состояния, связанные с иммунодефицитом, и экстрагенитальные заболевания (хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, гиповитаминоз, аллергические заболевания) [12].

**В 75–80% случаев возбудителем ВВК является *C. albicans*. Вторым по частоте возбудителем заболевания является *C. glabrata*, ее выявление, как правило, характерно для резистентных случаев или хронического течения заболевания и отличается устойчивостью к лечению**

Механизмами возникновения кандидозной инфекции на фоне перечисленных факторов являются:

1. Подавление роста лактобацилл, которые являются физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов (ухудшают прикрепление *Candida* к клеткам эпителия и их размножение).
2. Увеличение pH влагалищного содержимого (максимальная активность адгезии грибов наблюдается при pH вагинального отделяемого от 6,2 до 7,0, минимальная – при pH ниже 2,6 и выше 8,0).
3. Дистрофия влагалищного эпителия (на фоне сахарного диабета) [12].

4. Усиление патогенных и антигенных свойств *Candida* на фоне приема иммуносупрессивных препаратов.

Формирование кандидозной инфекции возникает после адгезии грибов к поверхности слизистой оболочки, где происходит их колонизация, далее инвазия в эпителий с преодолением эпителиального барьера слизистой, затем грибы попадают в соединительную ткань собственной пластинки с преодолением тканевых и клеточных защитных механизмов. Следующим этапом возбудитель проникает в сосуды, где происходит гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. Чаще инфекционный процесс при ВБК затрагивает только поверхностные слои эпителия влагалища.

**Формирование кандидозной инфекции возникает после адгезии грибов к поверхности слизистой оболочки, где происходит их колонизация, далее инвазия в эпителий с преодолением эпителиального барьера слизистой, затем грибы попадают в соединительную ткань собственной пластинки с преодолением тканевых и клеточных защитных механизмов**

Основные клинические проявления данного заболевания (выделения из половых путей, зуд, жжение во влагалище и в области наружных половых органов, болезненные ощущения при половом акте) и высокая частота рецидивов (от 5 до 15%) снижают качество жизни таких пациенток. Кроме того, ВБК приводит к увеличению осложнений во время беременности, таких как самопроизвольный выкидыш на ранних сроках, угроза прерывания, хориоамнионит, врожденный кожный кандидоз. Указанными фактами подтверждается актуальность описываемой проблемы и необходимость подбора эффективной терапии, направленной на улучшение качества жизни пациенток и снижение частоты рецидивов [13].

Выделяют 3 клинические формы ВБК:

**Кандидоносительство** – случайное обнаружение *Candida* при микробиологическом исследовании в отделяемом влагалища в количестве менее  $10^4$  КОЕ/мл и отсутствие симптомов заболевания.

**Острая форма ВБК** – наличие выраженной клинической картины (зуд, жжение вульвы и влагалища, гиперемия, отек наружных половых органов, обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей), а также обнаружение в отделяемом из влагалища дрожжеподобных грибов рода *Candida* в высоком титре ( $>10^4$  КОЕ/мл). Длительность заболевания острой формой кандидоза не превышает 2 мес.

**Рецидивирующий (хронический) ВБК (РВБК)** – рецидивирующий процесс (в течение 1 года регистрируют 4 и более клинически выраженных эпизода данного заболевания). На коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища могут обнаруживаться очаги лихенизации и атрофичности тканей.

Одним из наиболее доступных и простых методов диагностики ВБК является микроскопическое исследование. Наиболее информативна окраска вагинальных мазков по Грамму. При наличии в исследуемом материале кандид в нативных препаратах обнаруживают круглые или овальные дрожжевые клетки и псевдомицелий. Также микроскопия позволяет определить общее количество микроорганизмов и соотношение различных морфотипов бактерий в исследуемом материале. Культуральное исследование особо важно при наличии РВБК. Оно позволяет определить родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к противогрибковым препаратам, сопутствующую бактериальную флору [6].

## ЛЕЧЕНИЕ

Препаратом выбора для лечения ВБК является флуконазол, учитывая, что доминирующим возбудителем данной патологии является *C. albicans*. В последнее время очень хорошо зарекомендовал себя препарат триазолового ряда Дифлюкан, действующим веществом которого является флуконазол. Флуконазол был изначально синтезирован в лабораториях компании Pfizer, таким образом, средство от ВБК Дифлюкан является оригинальным препаратом.

**В основе механизма действия флуконазола лежит угнетение 14α-деметилазы P450 фермента грибковой цитохромы. В результате этого нарушается синтез эргостерола и повышается проницаемость клеточной мембраны гриба**

По данным многочисленных исследований, при неосложненном течении ВБК флуконазол в 80–90% случаев оказывает положительный эффект после приема одной капсулы 150 мг [14, 15]. При осложненном рецидивирующем течении ВБК рекомендована двухэтапная тактика лечения: вначале следует купировать симптомы обострения: флуконазол принимают внутрь 150 мг трижды с интервалом в 72 ч (1, 4, 7-й день), затем продолжить курс терапии с целью профилактики рецидивов ВБК: 150 мг внутрь 1 р/нед – до 6 мес. [15].

Флуконазол имеет широкий спектр действия. Наиболее чувствительны к флуконазолу среди *Candida* – это *albicans*, *tropicalis* и *parapsilosis*. В основе механизма действия флуконазола лежит угнетение 14α-деметилазы P450 фермента грибковой цитохромы. В результате этого нарушается синтез эргостерола и повышается проницаемость клеточной мембраны гриба. В отличие от кетоконазола флуконазол действует исключительно на клетку гриба, не подавляет синтез тестостерона и кортизола и, следовательно, не вызывает эндокринных нарушений. Некоторые non-*albicans*-штаммы слабо чувствительны к флуконазолу. *C. glabrata* в 20–75% случаев является флуконазол-резистентной [16]. Также фак-

тически все штаммы *C. krusei* полностью резистентны к флуконазолу [17]. Поэтому в случае рецидивирующего течения ВВК или в случае рефрактерности к антимикотической терапии следует провести обследование на

**В случае рецидивирующего течения ВВК или в случае рефрактерности к антимикотической терапии следует провести обследование на идентификацию конкретного вида *Candida* и определение его чувствительности к антифугальным препаратам для выбора тактики лечения**

идентификацию конкретного вида *Candida* и определение его чувствительности к антифугальным препаратам для выбора тактики лечения. *C. glabrata* и некоторые другие non-albicans-штаммы, по данным разных авто-

ров, чувствительны к нистатину и другим полиеновым антибиотикам [18], а также к флуцитозину [19, 20] и каспофунгину [21, 22].

## РЕЗЮМЕ

Таким образом, ВВК является распространенным заболеванием, ухудшающим качество жизни пациенток и нередко приводящим к осложнениям во время беременности. Учитывая, что в 80–90% случаев возбудителем ВВК является *C. albicans*, а также высокую чувствительность данного штамма к флуконазолу (Дифлюкан) и исчезновение клинических проявлений кандидоза (творожистые выделения, зуд, жжение) уже после приема одной капсулы 150 мг в большинстве случаев, препарат флуконазол (Дифлюкан) можно рекомендовать как препарат первого выбора при данной патологии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis*, 2000, 27: 230-235.
2. Ogouyemi-Hounto A, Adiso S, Djamel J, Sanni R, Amangbegnon R, Biokou-Bankole B, Kinde Gazard D, Massougoudji A. Place of vulvovaginal candidiasis in the lower genital tract infections and associated risk factors among women in Benin. *J Mycol Med.*, 2014 Jun, 24(2): 100-5.
3. Uvarova EV. Vulvovaginal candidiasis in girls (guidelines for a practitioner). *Antibiot Khimioter.*, 2007, 52(4-5): 49-55. [Article in Russian]
4. Hoffmann JN, You HM, Hedberg EC, Jordan JA, McClintock MK. Prevalence of bacterial vaginosis and Candida among postmenopausal women in the United States. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.*, 2014, Nov, 69 Suppl 2: S205-14.
5. Hamad M, Kazandji N, Awadallah S, Allam H. Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. *Mycoses.*, 2014 Mar, 57(3): 184-90.
6. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии под редакцией акад. В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. с. 1029.
7. Nyirjesy P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin North Am.*, 2008, 22: 637-52.
8. Baykushev R, Ouzounova-Raykova V, Stoykova V, Mitov I. Reliable microbiological diagnosis of vulvovaginal candidiasis. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2014, 53(4): 17-20.
9. Bassyouni RH, Wegdan AA, Abdelmoneim A, Said W, AboElnaga F. Phospholipase and Aspartyl Proteinase Activities of Candida Species Causing Vulvovaginal Candidiasis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Microbiol Biotechnol.*, 2015, Oct 28, 25(10): 1734-41.
10. Cassone A. Vulvovaginal Candida albicans infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BIOG*, 2015, May, 122(6): 785-94.
11. Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, Krohn MA, Hillier SL. Vaginal yeast colonization in non-pregnant women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.*, 2004, 104: 926-30.
12. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.*, 2015, Dec, 21: 1-23.
13. Aguin TJ, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep.*, 2015 Jun, 17(6): 462.
14. Kimberly A. Workowski et al. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR*, 2010, 59(RR12): 1-110.
15. Sherrard J, Donders G, White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. *International Journal of STD & AIDS*, 2011, 22: 421-429.
16. Glöckner A, Cornely OA. Candida glabrata – unique features and challenges in the clinical management of invasive infections. *Mycoses.*, 2015, Aug, 58(8): 445-50.
17. Li H, Zhang C, Chen Z, Shi W, Sun S. A promising approach of overcoming the intrinsic resistance of Candida krusei to fluconazole (FLC) – combining tacrolimus with FLC. *FEMS Yeast Res.*, 2014, Aug, 14(5): 808-11.
18. Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J. Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia*, 2015, Feb, 179(1-2): 95-101.
19. White DJ, Habib AR, Vanthuyne A, Langford S, Symonds M. Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal Candida glabrata infections. *Sex Transm Infect.*, 2001 Jun, 77(3): 212-3.
20. Szweida P, Gucwa K, Romanowska E, Dzierzanowska-Fangrat K, Naumiuk Ł, Brillowska-Dabrowska A, Wojciechowska-Kosko I, Milewski S. Mechanisms of azole resistance among clinical isolates of Candida glabrata in Poland. *J Med Microbiol.*, 2015. Jun, 64(6): 610-9.
21. Deorukhar SC, Saini S. Echinocandin susceptibility profile of fluconazole resistant Candida species isolated from blood stream infections. *Infect Disord Drug Targets*, 2015, Dec 9.
22. Shekari Ebrahim Abad H, Zaini F, Kordbacheh P, Mahmoudi M, Safara M, Mortezaee V. In Vitro Activity of Caspofungin Against Fluconazole-Resistant Candida Species Isolated From Clinical Samples in Iran. *Jundishapur J Microbiol.*, 2015, Jun 27, 8(6).