

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

**И.В. ХАМАГАНОВА**

д. мед. н., профессор  
кафедры кожных болезней  
и косметологии Факультета  
усовершенствования врачей  
Российского национального  
исследовательского университета  
имени Н.И. Пирогова

**В**о всех возрастных периодах жизни человека может развиваться кандидозное инфекционно-воспалительное заболевание, вызванное грибами рода *Candida*, которое может поражать почти все органы и системы организма [2, 3, 5, 8, 10]. Вульвовагинальный кандидоз (ВВК), по крайней мере, один раз в жизни наблюдается у большинства женщин.

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам и, следовательно, лишь потенциально способны вызывать развитие патологического процесса. Для этого необходимо наличие предрасполагающих факторов, снижающих защитные свойства организма.

Патогенность грибов рода *Candida* обусловлена, с одной стороны, способностью к адгезии. Согласно современным представлениям, адгезия – это прикрепление возбудителя к кожным и слизистым барьерам. Грибы рода *Candida* обладают адгезивностью к эпителиальным клеткам. Прикрепление к слизистой оболочке является одним из условий для дальнейшей инвазии микроорганизма в подлежащие ткани. Способность к адгезии у представителей различных видов *Candida* значительно различается: наиболее высока эта способность у *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, наименьшая – у *C. glabrata*, *C. crusei*. Как фактор вирулентности также рассматривают способность к быстрому образованию нитей псевдомицелия; эта особенность в большей степени выражена у *C. albicans*. Вирулентность микроорганизмов подвержена внутривидовой изменчивости в зависимости от генотипа [2, 3, 5, 8].

Агрессивные свойства грибов рода *Candida* возрастают при угнетении защитных свойств макроорганизма, а также в ассоциации с вирусами, риккетсиями, патогенными бактериями, другими видами грибов.

Возбудители кандидоза непосредственно взаимодействуют с иммунными факторами. Так, описана способность *C. albicans* к образованию фактора некроза опухолей. На фоне иммунодефицитного состояния, дисбактериоза, длительного приема антибиотиков развивается системный кандидоз с поражением кожи, слизистых, ногтей, эндокринопатиями и висцеральными поражениями. Серьезную проблему в перинатологии представляет кандидоз глубоко недоношенных детей [1].

Поражение гениталий, обусловленное *Candida*, нередко встречается при сахарном диабете [16].

В настоящее время принято различать три клинических формы генитального кандидоза:

- 1) кандиданосительство;
- 2) острый урогенитальный кандидоз;
- 3) хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз (в течение года наблюдается четыре или, по крайней мере, три эпизода, не связанных с антибиотикотерапией).

В последние годы значительно увеличилась частота стертых и атипичных форм заболевания, хронических, резистентных к проводимой терапии, а также ВВК, вызванного *Candida non albicans* [2, 3, 5, 8].

С другой стороны, в зависимости от состояния вагинального микроценоза выделяют **три формы кандидозной инфекции влагалища:**

- 1) бессимптомное кандиданосительство;
- 2) истинный кандидоз, при котором грибы выступают в роли моновозбудителя, вызывая клинически выраженную картину ВВК, при этом в вагинальном микроценозе в высоком титре (более  $10^4$  КОЕ/мл) присутствуют грибы *Candida* наряду с высоким титром (более  $10^6$  КОЕ/мл) лактобацилл при отсутствии диагностически значимых титров других условно-патогенных микроорганизмов;
- 3) сочетание ВВК и бактериального вагиноза, при котором дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания. В этих случаях дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне большого количества (более  $10^9$  КОЕ/мл) облигатных анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации и отсутствии лактобацилл [2, 3, 5–8].

Лечение ВВК остается актуальной задачей в связи с недостаточной эффективностью многих терапевтических методов, распространением рецидивов, случаев непереносимости некоторых препаратов.

**Лечение ВВК должно включать:**

- ⇒ по показаниям отмену, если позволяет состояние больного, лекарственных средств, способствовавших развитию кандидоза (кортикостероидов, цитостатиков, гормональных эстроген-гестагенных препаратов);
- ⇒ устранение профессиональных воздействий, приводящих к развитию этой микотической инфекции;
- ⇒ богатую белками диету с исключением сладостей и углеводов.

Несмотря на большой выбор антимикотических препаратов, терапия кандидоза не всегда

успешна и может сопровождаться разнообразными побочными реакциями [2, 3, 5, 8].

В настоящее время распространяется устойчивость микотической инфекции к лекарственным средствам. Под устойчивостью к противогрибковому препарату принято понимать неспособность антимикотика эффективно останавливать рост определенного штамма гриба. Показателем устойчивости является повышенная минимальная подавляющая концентрация (МПК) для данного штамма. При определении устойчивости доказательными являются только те повышенные результаты определения МПК, которые сочетаются с отсутствием эффекта от лечения. Рассматривают как исходную устойчивость, существующую с начала воздействия препарата, так и приобретенную, развившуюся во время лечения.

**Исходная микробная устойчивость** является либо видовой характеристикой, либо встречается у части штаммов вида, остальные штаммы которого чувствительны к препарату. Известна устойчивость дерматофитов к амфотерицину, *Mucorales* к азолам. Наиболее частыми причинами исходной устойчивости являются отсутствие взаимодействия препарата с мишенью и выживание гриба под действием препарата.

**Приобретенная микробная устойчивость** развивается во время терапии у штаммов, изначально чувствительных к применяемому препарату. Причиной приобретенной устойчивости

являются мутации грибов, приводящие к появлению и отбору штаммов с необычайно высокой МПК.

Устойчивость к противогрибковым препаратам может проявляться на разных уровнях. Разные виды одного рода и штаммы одного вида неодинаково чувствительны к каждому из антимикотиков. На родовом уровне развитие устойчивости заключается в селекции более резистентного вида при одновременной инфекции или колонизации сразу несколькими видами. За счет выраженной изменчивости часть возбудителей способна к существенной смене фенотипа клеток и колоний.

Одна из проблем в развитии резистентности заключается в том, что резистентность может развиваться сразу к нескольким противогрибковым соединениям, так называемая **перекрестная резистентность**. Например, выделены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к миконазолу, клотримазолу, тиоконазолу и флуконазолу. Получены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к миконазолу, флуконазолу, итраконазолу и кетоконазолу. Выделены штаммы *Candida* с перекрестной резистентностью к равуконазолу и флуконазолу.

Определенную роль в формировании устойчивости играют нарушения доставки и выведения препарата из клетки. Допускается как улучшение притока препарата за счет повышения проницаемости мембраны, так



Под устойчивостью к противогрибковому препарату принято понимать неспособность антимикотика эффективно останавливать рост определенного штамма гриба. Существует исходная и приобретенная устойчивость





Залаин – первый в мире двойной противогрибковый препарат (производное бензотиафена и имидазола), оказывающий как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах

и ухудшение за счет снижения ее текучести. Описаны насосные механизмы (помпы). Для работы насосных систем требуется энергия. У разных эукариот имеются два типа насосо-переносчиков, использующих разные источники энергии.

Современные исследования доказывают корреляцию повышенной экспрессии разных генов, кодирующих молекулы белков-переносчиков, с развитием устойчивости к противогрибковым препаратам. По результатам проведенных исследований оказывается, что активность переносчиков коррелирует с перекрестной устойчивостью к разным азолам, а также аллиламинам и морфолинам.

Введено новое понятие – «релевантный риск резистентности». Так, резистентные к клотримазолу *Candida* имеют релевантный риск резистентности к флуконазолу 8,9 и к итраконазолу 10 ( $p < 0,001$ ).

Одним из механизмов устойчивости является изменение мишени – ферментов биосинтетической цепи эргостерина. Мутации генов, кодирующих ферменты-мишени, могут обуславливать исчезновение этих ферментов и их функций. Изучены мутации, приводящие к смене конформации ланостерин-деметилазы – фермента-мишени для азольных препаратов. Они приводят к смене конформации активного центра ферментов-мишеней, препятствуют их распознаванию и связи с противогрибковыми препаратами и тем самым – к устойчивости.

Неблагоприятные метаболические последствия, обусловленные действием антимикотика, запускают такой адаптационный механизм, как повышенное образование фермента-мишени. Причиной этого могут служить усиленная экспрессия и амплификация соответствующих генов.

Другим адаптационным механизмом являются мутации генов и изменения ферментов эргостериновой цепи, не служащих мишенями для препаратов-ингибиторов. Токсическое действие промежуточных продуктов эргостерина может зависеть от работы следующих после нарушенного звеньев цепи, в частности от конечных звеньев. Мутации генов ERG2 и ERG3 сопровождаются развитием устойчивости.

Таким образом, можно выделить следующие **основные механизмы развития противогрибковой резистентности:**

- ▣ мутировавшие грибковые клетки вырабатывают ферменты, блокирующие транспортные системы, доставляющие лекарство в клетку;
- ▣ появляются грибковые клетки с большим количеством насосов (помп), которые выбрасывают лекарство из клетки;
- ▣ мутировавшие штаммы с большей скоростью производят субстрат, на который дейст-

вует антимикотик (например, удвоение гена, ответственного за синтез сквален-эпоксидазы приводит к резистентности к тербинафину);

- ▣ меняется структура целевого фермента, на который действует антимикотик, и он не соединяется с лекарством (резистентность к *Candida krusei*);

- ▣ грибковые клетки имеют (или вырабатывают) альтернативный ферментный путь, компенсирующий функцию утраченного фермента;

- ▣ в исследованиях *in vitro* было показано, что существует синергизм между некоторыми антимикотическими препаратами, позволяющий преодолеть проблему перекрестной резистентности [12–14].

Исследователи Ferrer Group Research Centre (Испания) разработали вещество, содержащее два синергичных класса в одной молекуле 1-(2-арил-2-замещенную-этил) азоловую группу и бензотиафеновую группу. Бензотиафеновая группа химически похожа на триптофан, она встраивается в мембрану гриба, вместо молекул триптофана, повышает ее проницаемость и перфорирует ее, за счет чего оказывается фунгицидное действие. Бензотиафен является высоколипофильным фрагментом, что значительно повышает проникновение препарата в кожу и ее придатки и придает новые свойства всему соединению. Более тонкие механизмы действия бензотиафена еще изучены недостаточно, однако показано, что использование двойной молекулы сертаконазола во многих случаях позволяет преодолеть проблему перекрестной резистентности.

На основе этого вещества был создан сертаконазол под торговым названием Залаин – первый в мире двойной противогрибковый препарат (производное бензотиафена и имидазола), оказывающий как фунгистатическое, так и фунгицидное действие при применении в терапевтических дозах. Залаин обладает двойным механизмом действия, что обусловлено наличием в его структуре как традиционного имидазолового кольца, так и принципиально нового соединения – бензотиафена. Азоловая структура препятствует синтезу эргостерина – одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки (фунгистатическое действие), а бензотиафен провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, что приводит к ее гибели (фунгицидное действие). Благодаря высокой липофильности бензотиафен глубоко проникает в кожу. Показано также, что сертаконазол блокирует диморфную трансформацию грибов.

Сертаконазол обладает широким спектром действия. Препарат активен в отношении:

- ▣ дрожжевых грибов (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudo-tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*);

➤ дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*, *Torulopsis*, *Trichosporon* и *Malassezia*);  
 ➤ филаментных грибов-оппортунистов (*Scopulariopsis*, *Altermania*, *Acremonium*, *Aspergillus* и *Fusarium*);

➤ грамположительных (стафилококки и стрептококки, *L. monocytogenes*) и грамотрицательных микроорганизмов (*E. faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *P. acnes*);

➤ представителей рода *Trichomona P.*

Залаин высокоактивен в отношении штаммов *S. albicans* серотипов А и В, а также в отношении умеренно чувствительных и резистентных к производным имидазола штаммов [13, 14, 18].

Выраженное фунгицидное действие обеспечивает минимальный риск развития рецидивов. Высокая липофильность препарата усиливает местное противогрибковое действие за счет повышения проникновения в кожу и ее придатки. Сертаконазол длительно сохраняет активность. Препарат оказывает противовоспалительное действие.

Сертаконазол не вызывает реакций фотосенсибилизации, не оказывает системного действия, его можно применять длительно без негативных последствий для организма. Кроме того, сертаконазол обладает противозудным действием [15].

В последние годы данный препарат эффективно применяется при различных микозах [4, 9, 11, 14, 16, 18], в том числе при ВВК [6, 7]. Также он показан при себорейном дерматите [13].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 58 пациенток в возрасте от 19 до 56 лет, страдавших неосложненным ВВК, с давностью заболевания от 1 недели до 4 лет. 43 пациентки (93,5%) ранее с кратковременным эффектом применяли флуконазол, миконазол, клотримазол, омоконазол нитрат.

Для лечения мы применяли сертаконазол в суппозиториях. Перед введением суппозитория женщины проводили обмывание наружных гениталий с использованием нейтрально-

го или щелочного мыла. Во время лечения мы рекомендовали пациенткам носить хлопчатобумажное белье, не проводить спринцевание влагалища. Все женщины были предупреждены, что терапию нельзя прерывать во время менструации.

При распространении процесса на вульву и промежность у 18 пациенток вагинальные суппозитории применяли одновременно с нанесением крема Залаин местно.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 36 пациенток клиническое и микробиологическое излечение было достигнуто после однократного применения Залаина. У 22 больных клиническое и микробиологическое излечение было достигнуто после двукратного применения препарата (второй вагинальный суппозиторий вводили спустя семь дней).

Все пациентки лечение переносили хорошо, побочных эффектов и нежелательных реакций ни в одном случае отмечено не было. Никто из наблюдавшихся не отметил какого-либо дискомфорта при проведении лечения.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты не противостоят представленным в литературе данным об эффективности сертаконазола при ВВК.

Это позволяет нам сделать вывод, что при неосложненных формах ВВК показано применение сертаконазола в форме вагинальных суппозитория в виде монотерапии, а при распространении на кожу – на фоне применения крема Залаин.

### ВЫВОДЫ

1. Суппозитории Залаин эффективны в терапии ВВК, при распространении патологического процесса на кожу вагинальные суппозитории целесообразно сочетать с местным применением крема Залаин.

2. Суппозитории и крем Залаин хорошо переносятся пациентками. Терапия не сопровождается побочными эффектами и нежелательными реакциями.



Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что при неосложненных формах ВВК показано применение сертаконазола в форме вагинальных суппозитория в виде монотерапии, а при распространении на кожу – крема Залаин на фоне применения

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Антонов А.Г., Приходько Н.А., Анкирская А.С., Рудакова А.А., Прутневич Т.В. Лечение грибковой инфекции у глубоко недоношенных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 5. – С. 13–17.  
 Antonov AG, Prikhodko NA, Ancyrskaya AS, Rudakova AA, Prutnevich TV Treatment of fungal infection in very preterm infants // Russian Journal of Perinatology and Pediatrics. – 2012. – № 5. – P. 13–17.  
 2. Байрамова Г.Р. Генитальный кандидоз с позиций практикующего врача // Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под редакцией В.Н. Прилепской. Москва, МЕДпресс-информ, 2008. – С. 219–224.

Bayramova GR Genital candidiasis from the standpoint of the practitioner // Cervix pathology and genital infection P. Edited by VN Prilepskaya. Moscow, MEDpress-Inform, 2008. – P. 219–224.  
 3. Гомберг М.А. Выделения из влагалища: дифференциальный диагноз и лечение кандидозного вульвовагинита // Фарматека. – 2005. – № 2 (98). – С. 50–53.  
 Gomberg MA Vaginal discharge: differential diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis // Farmateka. – 2005. – № 2 (98). – P. 50–53.  
 4. Карамова А.Э., Хамаганова И.В., Пивень Н.П., Калинина Л.А. Микозы рецидивирующего течения: сопутствующая бактериальная микрофлора

и эффективность сертаконазола (Залаина) // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 4. – С. 54–57.

**Karamova AE, Khamaganova IV, Piven NP, Kalinina LA**  
Recurrent mycoses: the accompanying bacterial flora and efficiency of Sertaconazole (Zalain) // *Clinical Dermatology and Venereology*. – 2009. – № 4. – P. 54–57.

**5. Карапетян Т.Э., Насхлеташвили И.В., Тютюнник В.Л.**  
Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 64–67.

**Karapetyan TE, Naskhletashvili IV, Tyutyunnik VL**  
Vulvovaginal candidiasis: a modern approach to the problem // *Russian Medical Journal*. – 2011. – № 1. – P. 64–67.

**6. Луцевич К.А., Решетько О.В., Рогожина И.Е., Луцевич Н.Ф.**  
Клиническая эффективность сертаконазола (Залаина) при местном лечении вульвовагинального кандидоза во время беременности // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 20. – С. 1274–1277.

**Lutsevich KA, Reshetko OV, Rogozhina IE, Lutsevich NF**  
Clinical efficacy of Sertaconazole (Zalain) in topical treatment of vulvovaginal candidiasis at pregnancy // *Russian Medical Journal*. – 2011. – № 20. – P. 1274–1277.

**7. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И.**  
Применение сертаконазола у женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 19. – С. 1221–1224.

**Podzolkova NM, Nikitina TI**  
Sertaconazole in women with recurrent vulvovaginal candidiasis // *Russian Medical Journal*. – 2010. – № 19. – P. 1221–1224.

**8. Тютюнник В.Л., Карапетян Т.Э., Балушкина А.А.**  
Современные принципы профилактики и лечения вульвовагинального кандидоза // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 19. – С. 1253–1256.

**Tyutyunnik VL, Karapetyan TE, Balushkina AA**  
Modern principles of prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis // *Russian Medical Journal*. – 2010. – Vol. 18, № 19. – P. 1253–1256.

**9. Хамаганова И.В., Карамова А.Э., Шекрота А.Г., Макушина З.В.**  
Применение сертаконазола в лечении микроsporии гладкой кожи // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 3. – С. 32–35.

**Khamaganova IV, Karamova AE, Shekrota AG, Makushina ZV**  
Sertaconazole in the treatment of microsporidia of smooth leather // *Clinical Dermatology and Venereology*. – 2010. – № 3. – P. 32–35.

**10. Юцковский А.Д., Кулагина Л.М., Березников А.М., Ивлиева Е.С., Паулов О.М.**  
Эпидемиологические особенности микозов в регионе Приморского края и их лечение // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 1. – С. 52–55.

**Yutskovskaya AD, Kulagina LM, Bereznikov AM, Ivlieva ES, Paulov OM**  
Epidemiological features of fungal infections in the region of Primorsky Krai and treatment // *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. – 2007. – № 1. – P. 52–55.

**11. Borelli C, Korting HC, Bödeker RH, Neumeister C**  
Safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of tinea pedis interdigitalis: a subgroup analysis // *CutiP*. 2010. 85(2), P.107–P.111.

**12. Croxtall JD, Plosker GL**  
Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology // *Drugs*, 2009. 69(3). P.339–359.

**13. Elewski BE, Cantrell WC**  
An open-label study of the safety and efficacy of sertaconazole nitrate in the treatment of seborrheic dermatitis // *J Drugs Dermatol*. 2011.10(8): 895–9.

**14. Carrillo-Muñoz AJ, Tur-Tur C, Cárdenas DC, Estivill D, Giusiano G10 Leber R, Fuchsbischler P, Klobučnikova V et al.**  
Sertaconazole nitrate shows fungicidal and fungistatic activities against *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Epidermophyton floccosum*, causative agents of tinea pedis / *Antimicrob Agents Chemother*. 2011. 55(9). P. 4420–4421.

**15. Kaur S, Sur R, Liebel FT, Southall MD**  
Induction of prostaglandin D2 through the p38 MAPK pathway is responsible for the antipruritic activity of sertaconazole nitrate // *J Invest Dermatol*. 2010. 130(10) P. 2448–2456.

**16. Kircik LH.**  
Observational evaluation of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of pruritus related to tinea pedis // *CutiP*. 2009. 84(5) P. 279–283.

**17. Nyirjesy P, Sobel JD**  
Genital mycotic infections in patients with diabetes // *Postgrad. Med*. 2013, 125(3), P. 33–46.

**18. Weinberg JM, Koestenblatt EK**  
Treatment of interdigital tinea pedis: once-daily therapy with sertaconazole nitrate. *J Drugs Dermatol*. 2011 10(10). P. 1135–P. 1140.

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ВУЛЬВОВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

**І.В. Хамаганова**, д. мед. н., професор кафедри шкірних хвороб і косметології Факультету удосконалення лікарів Російського національного дослідницького університету імені Н.І. Пирогова

У роботі розглянуто актуальні аспекти патогенезу, клінічного перебігу, терапії кандидозу. Представлені механізми формування резистентності до протигрибкових препаратів. Дані літератури і власні дослідження у 58 пацієнток з вульвовагінальним кандидозом дали змогу зробити висновок про високу ефективність та безпеку супозиторіїв Залаїн (sertaconazole).

**Ключові слова:** вульвовагінальний кандидоз, резистентність до протигрибкових препаратів, сертаконазол.

### MODERN APPROACHES TO THERAPY OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

**IV Khamaganova**, MD, professor, Department of Skin Diseases and Cosmetology, Medical Postgraduate Faculty, Russian National Research University named after NI Pirogov

In the paper discusses the important aspects of pathogenesis, clinical manifestations, treatment of vulvovaginal candidiasis and mechanism of the development of resistance to antifungal drugs. The literature data and our own studies in 58 patients with vulvovaginal candidiasis led to the conclusion of the efficiency and safety of Zalain suppositories (sertaconazole).

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis, resistance to antifungal drugs, sertaconazole.