

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ: ЭВОЛЮЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) в течение длительного времени является одной из наиболее распространенных причин симптомов вагинита у женщин репродуктивного возраста. Его частота остается стабильно высокой: 75% женщин столкнулись с ВВК хотя бы раз в жизни, а у 50% были рецидивы заболевания, причем около 8% – частые, т. е. персистирующий урогенитальный кандидоз [1]. В целом считается, что ВВК отвечает за 15–30% всех симптомов воспалительных заболеваний нижних отделов гениталий, что делает его одним из наиболее частых инфекционных заболеваний в практике гинеколога [2].

Общезвестно, что грибок обитает в составе нормальной микрофлоры полости рта, влагалища и толстой кишки большинства абсолютно здоровых женщин. Из 150 известных разновидностей *Candida* только 9 являются патогенными для человека. Около 85–95% всех штаммов дрожжевых грибов, выделенных из влагалища больных кандидозом, относятся к виду *Candida albicans* [3, 4]. Из оставшихся (non-*albicans*) грибов наиболее распространены *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* и *Candida krusei* [5], и клинически отличить вызванный ими вагинит не представляется возможным. Между тем, есть данные, что non-*albicans* флора достаточно часто ассоциируется с персистирующим грибковым вульвовагинитом [1, 6].

Большинство, если не все женщины в какой-то момент жизни являются носителями *Candida* во влагалище, но чаще без симптомов вагинита и преимущественно с низким содержанием дрожжевых грибов [7]. Современное понимание урогенитального кандидоза позволяет характеризовать данное заболевание как мономикробное, но имеющее многофакторную причинно-следственную связь. Грибы рода *Candida* могут быть как комменсалами, так и абсолютными патогенами во влагалище. Существующая точка зрения гласит, что необходимы определенные изменения в биоценозе влагалища, которые дают микроорганизму возможность реализовать свои патологические эффекты. Так, существенная роль в возникновении и рецидивировании вагинального кандидоза отводится изменениям микробиоценоза влагалища вследствие необоснованной терапии антибиотиками, нарушения обмена веществ и функций эндокринной системы [1, 6].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Существуют отдельные сообщения о семейной предрасположенности к ВВК, а также исследования, которые свидетельствуют о большей распространенности кандидоза в афроамериканской популяции женщин. Это говорит о возможности существования генетических факторов, предрасполагающих

к колонизации грибами *Candida*, а также к переходу от их носительства к клинически выраженному вагиниту [8, 9].

Существенным фактором риска кандидозного вагинита также является беременность. Кроме того, у беременных женщин по сравнению с небеременными отмечались более частые рецидивы и снижение терапевтического эффекта различных антигрибковых средств. Наиболее вероятное объяснение этому – содержание высоких концентраций половых гормонов способствует увеличению количества гликогена в эпителии влагалища, который, в свою очередь, является питательным элементом для грибов *Candida*. Эстрогены также улучшают адгезию дрожжей к вагинальным эпителиальным клеткам [10–12].

Существует несколько небольших исследований, которые свидетельствуют о повышении вагинальной колонизации грибами *Candida* после использования комбинированных оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов. Однако у женщин, использующих низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы, были получены противоречивые результаты. Тем не менее, ряд исследователей считает, что оральные контрацептивы предрасполагают к рецидиву кандидозного вульвовагинита [13, 14].

Одним из общепризнанных факторов риска урогенитального кандидоза также является сахарный диабет. Женщины с диабетом 2-го типа более склонны к колонизации *C. glabrata*. Вместе с тем у лиц с хорошо контролируемым сахарным диабетом распространенность кандидоза не увеличивается. При проведении теста на толерантность к глюкозе было выявлено, что диета, богатая простыми сахарами, повышает частоту рецидивов ВВК даже у женщин без сахарного диабета [15–18]. На основании данной информации в стратегию лечения и профилактики персистирующего ВВК можно включать рекомендацию по ограничению количества потребляемых простых углеводов.

Симптомный кандидозный вульвовагинит часто встречается после вагинального или системного применения антибиотиков. По разным оценкам, частота ВВК после применения антибиотиков составляет от 28 до 33%. Частота вагинальной колонизации увеличивается с 10 до 30%. Считается, что антибиотики предрасполагают к развитию кандидозного вульвовагинита, устраняя обладающую защитным эффектом бактериальную флору, в частности, *Lactobacillus spp.* [19–23].

В последние годы была отмечена роль сексуального поведения в повышении частоты вагинального кандидоза. Несмотря на то, что у не живущих половой жизнью женщин отмечаются случаи урогенитального кандидоза, частота этого заболевания резко увеличивается к концу второго десятилетия жизни, соответствующего наступлению половой ак-



М.В. МЕДВЕДЕВ

д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии

Контакты:

Медведев Михаил Владимирович
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», кафедра акушерства и гинекологии
49044, Днепропетровск, Дзержинского, 9
e-mail: medvedev.mv@gmail.com



Биопленки, образованные грибами *Candida*, ассоциируются с резко повышенной устойчивостью против большинства противогрибковых агентов. Это способствует выживаемости *Candida*, несмотря на противогрибковую терапию. Последние исследования показали, что биопленки с *Candida* обладают противогрибковой устойчивостью против большинства противогрибковых агентов

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

тивності. Частота кандидоза максимальна в тридцятилітньому віці і знижується у жінок старше сорока років. Існує декілька свідчень того, що частота і періодичність статевих актів пов'язана з острою вагініти (виявлена позитивна кореляційна зв'язь). Одним з факторів ризику, за даними ряду авторів, є статеві контакти [13, 24, 25].

Незважаючи на окремі факти, немає жодних свідчень того, що на ризик виникнення кандидозу впливають особливості інтимної гігієни жінки. Бує думка, що для запобігання інфекції може мати значення використання добре провітрюваної одягу і бавовняного білизни. Однак підвищений ризик ВВК серед жінок, які носять тесну одяг або білизну з інших матеріалів, виявлено не було [13].

До цих пор ведуться дискусії щодо джерел інфікування грибами роду *Candida*, одним з яких вважається кишечник. І хоча він повністю може бути первинним джерелом вагінальної колонізації кандид, існує ряд суперечливих думок щодо ролі кишечної флори як джерела інфекції у жінок з рецидивуючим ВВК. За деякими даними, виділена з кишечника грибкова флора повністю відповідає вагінальним кандидам. Було висказано припущення, що резервуар кандид в кишечнику сприяє швидкому рецидиву вульвовагініти після місцевого лікування. Однак дослідження з використанням перорального ністатину не підтвердили ефективності і цілесобразності цього підходу. Крім того, існує версія, що наявність ідентичних грибів в калі може бути вторинним після контамінації перианальної області з вагіни [26, 27].

Бессимптомна колонізація кандидозом чоловічих геніталій зустрічається в 4 рази частіше у статевих партнерів інфікованих жінок. У близько 20% партнерів жінок з рецидивуючим ВВК виділяють кандиди з головки пеніса. Інфіковані партнери зазвичай мають однакові штами. Тем не менше, внесок статевих шляхів передачі в патогенез інфекції залишається невідомим. Ймовірно, статевий контакт кандидозу відбувається тільки в незначительній кількості випадків. Епідеміологічні дані свідчать про те, що передачі грибів сприяють статеві і особливо статеві контакти [13, 24, 25].

Крім великої поширеності, ВВК є частим рецидивуючим захворюванням. Так, 20–25% жінок з негативним результатом обстеження на ВВК одразу після антимікотичного лікування вульвовагініти мають позитивний результат на кандидоз через 30 днів. При цьому штами, ізолювані до і після лікування, ідентичні більш ніж в 2/3 випадків [13, 28]. Деякі мікроорганізми зберігаються в просвіті вагіни, як правило, в кількостях занадто малих, щоб бути виявленими з допомогою традиційних культуральних методів, і накопичуються в достатній кількості тільки через декілька тижнів або місяців [29].

Колонізація вагіни потребує адгезії дрожжевих грибів до вагінальних епітеліальних клітин, надійно більшою здатністю до якої володіє *C. albicans*. Адгезія грибів – початковий і найважливіший етап патогенезу кандидозу, що дозволяє грибковій клітці утримуватися на гладкій поверхні багатошарового плоского епітелію вагіни. Здатність до адгезії безпосередньо корелює з поширеністю штаму, проявляючись сильніше всього у *C. albicans* порівняно з non-*albicans* грибами [6, 30]. При несприятливих умовах мицелій *Candida* здатний прорости вглиб до шести шарів багатошарового плоского епітелію вагіни, викликаючи важку вос-

палительну реакцію [6]. Ефективні антимікотичні захисні механізми дозволяють довгостроково зберігати *Candida* як комменсалів в так званій авірентній фазі [31].

Вірентність грибів роду *Candida* посилюється під впливом вироблюваних даними мікроорганізмами протейолітичних ферментів, токсинів, фосфоліпази. Протейолітичні ферменти виявлялися у жінок з симптомним вагінальним кандидозом, однак не у тих, вагіни яких були колонізовані *Candida* без симптомів вагініти [32].

Захворюваність грибковими інфекціями незалежно від локалізації зростає одночасно з зниженням імунної захисту організму, як і при будь-якій опортуністичній інфекції. Примітний той факт, що за рішенням Центру контролю і профілактики захворювань (CDC) США *Candida* поставлена в один ряд з супербактеріями, які володіють множинною лікарською стійкістю [33]. Доведено, що поліморфноядерні нейтрофіли і макрофаги запобігають інвазії одноклітинних грибів в підшкірні тканини, а отже, і розвиток інвазивного мікозу. Фунгіцидне дієння нейтрофілів і макрофагів ґрунтується на дієнні супероксидного кисню і катіонних білків, що блокують ферментні системи активатора [6].

Відомості останнього десятиліття про особливості патогенезу ВВК, механізми персистенції колонізації грибами і їх стійкість до фунгіцидних засобів зазнали суттєвих змін. Відомо, що *Candida albicans* існують в природі не в формі вільно плаваючих клітин, а в формі специфічно організованих біопленок (Biofilms). Така форма існування надає масу переваг в умовах впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища і організму-хазяїна. Національний центр біотехнологічної інформації (NCBI) США в серпні 2014 року представив публікацію, в якій вперше дана унікальна складна молекулярна розшифровка матриці біопленок, утворених *C. albicans* [33]. Виявлені в складі біопленки ферменти дозволили передбачити, що матриця функціонує як єдина траварна система, що руйнує чужорідні організми і полімери, в тому числі лікарські препарати (рис.). Між біологічними компонентами існує тісна взаємозв'язь. Сигнальна система дозволяє мікроорганізмам «общатися», координуючи свою поведінку для єдиної мети – збереження так званого «мікробного міста» [33]. Ця робота є величезною цінністю для клініциста, оскільки пояснює, чому багато суперінфекцій, і, зокрема, *C. albicans*, набули лікарську стійкість [33].

Таким чином, незважаючи на успіхи в діагностиці і лікуванні, зменшення захворюваності вагінальним кандидозом не відбувається, що зазвичай пов'язано з труднощами в лікуванні. Незважаючи на постійне оновлення лінійки терапевтичних засобів, активних в відношенні грибів роду *Candida*, а також вдосконалення підходів до діагностики і лікування, ВВК по-ранішньому залишається суттєвою медичною проблемою. В зв'язі з цим повністю виправдані пошуки більш ефективних методів лікування кандидозу вагіни з використанням сучасних технологій.

ЛІКУВАННЯ

Найбільш широко поширеними препаратами для лікування ВВК є похідні імідазолу. Відомо, що у 50% пацієнтів лікування припиняється після того, як випро-

вают облегчение симптомов. Как показали клинические исследования, максимальную приверженность лечению женщины проявляют именно при местном применении препарата из-за боязни побочных эффектов. Еще один важный аспект, влияющий на соблюдение курса терапии, – быстрое купирование симптомов (субъективные и объективные признаки выздоровления). С целью повышения комплаентности терапии в последние годы наблюдается тенденция к сокращению длительности применения лекарственного средства. Так, курсы лечения нитратом миконазола и клотримазола были постепенно сокращены с 14 до 7 и 3 дней. Влагалищный крем с нитратом бутоконазола 2% показал высокую эффективность при 3-дневном лечении [6, 34].

Поскольку 100-процентной комплаентности терапии можно добиться только при курсе лечения из однократного введения препарата, перед клиницистами была поставлена цель по разработке курса с единственной дозой. Некоторое время таким препаратом был клотримазол в качестве влагалищной таблетки в однократной дозе. Но приемлемых результатов удалось достичь лишь при трехкратном повышении дозировки действующего вещества [35].

Чтобы создать терапию однократной дозой, не увеличивая концентрацию активного имидазола и не ставя под угрозу эффективность лечения, была разработана новая биоадгезивная матрица VagiSite в виде внутривагинального крема пролонгированного действия с 2% нитрата бутоконазола [34, 36, 37]. VagiSite представляет собой уникальную вагинальную рилизинг-систему для выделения лекарственного препарата, состоящую из эмульсии типа «вода в масле». Эмульсия состоит из 70–90% внутренней фазы от объема. Внутренняя фаза эмульсии выступает как носитель активного вещества. Заряженная активным веществом внутренняя диспергированная фаза в виде шариков несет двойную нагрузку: изолирует активное вещество и контролирует его высвобождение. После нанесения эмульсии на слизистую оболочку на поверхности последней образуется тонкая биоадгезивная стойкая пленка прилегающей внутренней фазы, которая действует в качестве носителя для замедленного высвобождения лекарственного вещества [38].

Нитрат бутоконазола был выбран в силу приемлемого профиля безопасности и доказанной клинической эффективности при применении соответствующего стандартного вагинального крема [36]. Бутоконазол инактивирует фермент C14 α -деметилазу, тем самым блокируя превращение ланостерола в эргостерол – основной структурный элемент клеточной мембраны гриба. Этот механизм обеспечивает как фунгистатический (поскольку эргостерола недостаточно для образования до-



РИСУНОК. ПРОЦЕСС ФОРМИРОВАНИЯ БИОПЛЕНКИ

черной клетки гриба), так и фунгицидный эффект препарата (дефицит эргостерола снижает прочность клеточной стенки и не позволяет поддерживать осмотическое давление; накопление метаболитов и поступление воды по градиенту концентраций приводит к разрыву клетки) [6, 34, 36, 37].

Запатентованная биоадгезивная технология VagiSite (эмульсия типа «вода в масле») позволила бутоконазолу длительно удерживаться на влажной слизистой влагалища, что обеспечивает 4,2-дневное непрерывное воздействие на возбудитель. Проведенные исследования показали широкий спектр противогрибкового воздействия бутоконазола против самых важных разновидностей *Candida*, в том числе и не относящихся к классу *albicans*. Бутоконазол превзошел по эффективности применяемые в настоящее время имидазолы: миконазол, клотримазол, кетоконазол и терконазол при ингибировании роста *C. albicans*, а также патогенных разновидностей *Candida non-albicans* [36].

Воздействуя на грибы группы *non-albicans*, бутоконазол в составе вагинального крема на основе биоадгезивной системы VagiSite способен эффективно бороться со всеми потенциальными возбудителями кандидоза, в связи с чем отпадает необходимость в культуральном исследовании и изучении чувствительности грибов к антимикотикам [1].

Наряду с эффективностью для местного однократного применения бутоконазол характеризуется высокой комплаентностью. Именно местное его использование стало одним из аргументов для CDC США, которые отдают предпочтение бутоконазолу [34].

Как показало одно из сравнительных исследований, вагинальный крем с бутоконазолом обладает высокой скоростью облегчения симптомов. Так, однократный прием бутоконазола 2% в форме системы VagiSite почти в 2 раза быстрее купирует симптомы, чем однократный прием таблетки флуконазола 150 мг: согласно данным исследования, у 75% женщин облегчение симптомов наблюдалось через 24,5 часов после приема бутоконазола 2%, в то время как после флуконазола 150 мг аналогичный результат наблюдался через 46,3 часа. Достоверных различий во времени полного исчезновения симптомов и количества рецидивов в первый месяц после начала терапии выявлено не было [6, 34, 36].

Очень важными характеристиками препаратов, используемых для лечения ВВК, являются эффективность, безопасность и приемлемость (приверженность лечению). Выбор оптимального препарата для терапии ВВК обеспечивает ее максимальную эффективность.

ВЫВОД

Таким образом, учитывая выявленные новые сложные механизмы патогенеза вагинального кандидоза с формированием грибковых биопленочных образований, на первый план выходят противогрибковые препараты, обладающие хорошими показателями адгезии и биодоступности.

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Препарат Гинофорт, содержащий 2% бутаконазола нитрат в форме VagiSite в виде вагинального крема, обладает высоким свойством адгезии к биопленке, поскольку имеет схожее строение с биологическими мембранами. Такая уникальная форма местного введения активного вещества позволяет не только преодолевать

полисахаридный матрикс биопленки, повышая эффективность терапии, а также удобна для самой пациентки – однократный прием. При этом важно отметить быстрое купирование симптомов всего лишь одной дозой препарата Гинофорт, что повышает комплаентность пациентки к терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sobel, J.D. "Vulvovaginal candidosis." *Lancet*, 9577(2007) (Vol. 369): 1961–1971.
2. Eckert, L.O., Hawes, S.E., Stevens, C.E., Koutsky, L.A., et al. "Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm." *Obstet Gynecol*, 5(92) (1998): 757–765.
3. Odds, F.C., Webster, C.E., Mayuranathan, P., Simmons, P.D. "Candida concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis." *J Med Vet Mycol*, 5(26) (1988): 277–283.
4. Landers, D.V., Wiesenfeld, H.C., Heine, R.P., Krohn, M.A., Hillier, S.L. "Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women." *Am J Obstet Gynecol*, 4(190) (2004): 1004–1010.
5. Nyirjesy, P., Alexander, A.B., Weitz, M.V. "Vaginal Candida parapsilosis: pathogen or bystander?" *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1(13) (2005): 37–41.
6. Соловьева, А.В. Вульвовагинальный кандидоз: как избежать рецидивов / А.В. Соловьева, Н.Д. Плаксина, Г.А. Сильвестрова // *Жіночий лікар*. — 2014. — № 2 (52). — С. 49–55.
7. Soloviova, A.V., Plaksina, N.D., Silvestrova, G.A. "Vulvovaginal candidiasis: how to avoid recurrence." *Female doctor*, 2(52) (2014): 49–55.
8. Beigi, R.H., Meyn, L.A., Moore, D.M., Krohn, M.A., Hillier, S.L. "Vaginal yeast colonization in non-pregnant women: a longitudinal study." *Obstet Gynecol*, 5(104) (2004): 926–930.
9. Geiger, A.M., Foxman, B. "Risk factors for vulvovaginal candidiasis: a case-control study among university students." *Epidemiology*, 2(7) (1996): 182–187.
10. Chaim, W., Foxman, B., Sobel, J.D. "Association of recurrent vaginal candidiasis and secretory ABO and Lewis phenotype." *J Infect Dis*, 3(176) (1997): 828–830.
11. Cotch, M.F., Hillier, S.L., Gibbs, R.S., Eschenbach, D.A. "Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group." *Am J Obstet Gynecol*, 2(178) (1998): 374–380.
12. Dennerstein, G.J., Ellis, D.H. "Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis." *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 3(41) (2001): 326–328.
13. Tarry, W., Fisher, M., Shen, S., Mawhinney, M. "Candida albicans: the estrogen target for vaginal colonization." *J Surg Res*, 2(129) (2005): 278–282.
14. Foxman, B. "The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors." *Am J Public Health*, 3(80) (1990): 329–331.
15. Mahmoudi Rad, M., Zafarghandi, S., Abbasabadi, B., Tavallaei M. "The epidemiology of Candida species associated with vulvovaginal candidiasis in an Iranian patient population." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2(155) (2011): 199–203.
16. Fidel, P.L. Jr., Vazquez, J.A., Sobel, J.D. "Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans." *Clin Microbiol Rev*, 1(12) (1999): 80–96.
17. De Leon, E.M., Jacober, S.J., Sobel, J.D., Foxman, B. "Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes." *BMC Infect Dis*, 2(2002): 1.
18. Goswami, R., Dadhwal, V., Tejaswi, S., Datta, K., Paul, A., et al. "Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patients with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status." *J Infect*, 2(41) (2000): 162–166.
19. Donders, G.G., Prenen, H., Verbeke, G., Reybrouck R. "Impaired tolerance for glucose in women with recurrent vaginal candidiasis." *Am J Obstet Gynecol*, 4(187) (2002): 989–993.
20. Spinillo, A., Capuzzo, E., Acciano, S., De Santolo, A., Zara, F. "Effect of antibiotic use on the prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis." *Am J Obstet Gynecol*, 1(180) Pt. 1 (1999): 14–7.
21. Wilton, L., Kollarova, M., Heeley, E., Shakir S. "Relative risk of vaginal candidiasis after use of antibiotics compared with antidepressants in women: postmarketing surveillance data in England." *Drug Saf*, 8(26) (2003): 589–597.
22. Pirota, M.V., Gunn, J.M., Chondros, P. "Not thrush again!" Women's experience of post-antibiotic vulvovaginitis." *Med J Aust*, 1(179) (2003): 43–46.
23. Bluestein, D., Rutledge, C., Lumsden, L. "Predicting the occurrence of antibiotic-induced candidal vaginitis (AICV)." *Fam Pract Res J*, 3(11) (1991): 319–326.
24. Pultz, N.J., Stiefel, U., Ghannoum, M., Helfand, M.S., Donskey, C.J. "Effect of parental antibiotic administration on establishment of intestinal colonization by *Candida glabrata* in adult mice." *Antimicrob Agents Chemother*, 1(49) (2005): 438–440.
25. Bradshaw, C.S., Morton, A.N., Garland, S.M., Morris, M. B., et al. "Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis." *Obstet Gynecol*, 1(106) (2005): 105–114.
26. Reed, B.D., Zazove, P., Pierson, C.L., Gorenflo, D.W., Horrocks, J. "Candida transmission and sexual behaviors as risks for a repeat episode of *Candida* vulvovaginitis." *J Womens Health (Larchmt)*, 10(12) (2003): 979–989.
27. Sobel, J.D. "Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis." *Am J Obstet Gynecol*, 7(152) Pt. 2 (1985): 924–935.
28. Miles, M.R., Olsen, L., Rogers, A. "Recurrent vaginal candidiasis. Importance of an intestinal reservoir." *JAMA*, 17(238) (1977): 1836–1837.
29. Chong, P.P., Lee, Y.L., Tan, B.C., Ng, K.P. "Genetic relatedness of *Candida* strains isolated from women with vaginal candidiasis in Malaysia." *J Med Microbiol*, 8(52) (2003): 657–666.
30. Garcia-Tamayo, J., Castillo, G., Martinez, A.J. "Human genital candidiasis: histochemistry, scanning and transmission electron microscopy." *Acta Cytol*, 1(26) (1982): 7–14.
31. King, R.D., Lee, J.C., Morris, A.L. "Adherence of *Candida albicans* and other *Candida* species to mucosal epithelial cells." *Infect Immun*, 2(27) (1980): 667–674.
32. Bertholf, M.E., Stafford, M.J. "Colonization of *Candida albicans* in vagina, rectum, and mouth." *J Fam Pract*, 5(16) (1983): 919–924.
33. Al-Hedaithy, S.S. "Spectrum and proteinase production of yeasts causing vaginitis in Saudi Arabian women." *Med Sci Monit*, 7(8) (2002): 498–501.
34. Zarnowski, R., Westler, W.M., Lacmouh, G.A., Marita, J. M., Bothe J. R., et al. "Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia." *MBio*, 4(5) (2014): e01333–14.
35. Seidman, L.S., Skokos, C.K. "An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis." *Infect Dis Obstet Gynecol*, 4(13) (2005): 197–206.
36. Van Heusden, A.M., Merkus, H.M., Euser, R., Verhoeff, A. "A randomized, comparative study of a single oral dose of fluconazole versus a single topical dose of clotrimazole in the treatment of vaginal candidosis among general practitioners and gynaecologists." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2(55) (1994): 123–127.
37. Brown, D., Henzl, M.R., Kaufman, R.H. "Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. New, single-dose vaginal cream formulation vs. seven-day treatment with miconazole nitrate. Gynazole 1 Study Group." *J Reprod Med*, 11(44) (1999): 933–938.
38. Expert Board of Polish Gynecological Society "The statement of Polish Gynecological Society Experts on the treatment of acute vulvovaginal candidiasis with prolonged releasing 2% butoconazole nitrate vaginal cream—state of art in 2008." *Ginekol Pol*, 4(80) (2009): 303–311.
39. Томпсон, Д. Биоадгезивная система локального введения лекарственного препарата / Д. Томпсон, П. Сол Левинсон // *Здоровье женщины*. — 2006. — № 3(27). — С. 1–4.
40. Thompson, D., Saul Levinson, R. "The bioadhesive system of local drug administration." *Women's Health*, 3(27) (2006): 1–4. □

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНИЙ КАНДИДОЗ: ЕВОЛЮЦІЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

М.В. Медведев, д. мед. н., профессор кафедри акушерства та гінекології Дніпропетровської медичинської академії

Вульвовагінальний кандидоз – одна з найбільш частих причин симптомів вагініту у жінок репродуктивного віку: 75% жінок стикаються з цим захворюванням хоча б раз у житті, хоча б раз в житті. Общеизвестной причиной кандидозного вульвовагініта являются грибки рода *Candida*. 85–95% всех штаммов дрожжевых грибов, выделенных из влагалища больных кандидозом, относятся к виду *Candida albicans*. Доказано, что высокой эффективностью в отношении эрадикации грибов рода *Candida*, а также высокой скоростью облегчения симптомов обладает бутаконазол. А биоадгезивная технология VagiSite (эмульсия типа «вода в масле»), использованная в препарате 2-процентного бутаконазола нитрата Гинофорт, позволяет ему длительно удерживаться на влажной слизистой влагалища, медленно высвобождаясь.

Ключевые слова: вульвовагінальний кандидоз, грибки *Candida*, бутаконазол, технологія VagiSite, біопленка, Гінофорт.

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНИЙ КАНДИДОЗ: ЕВОЛЮЦІЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПІДХОДІВ

М.В. Медведев, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Дніпропетровської медичинської академії

Вульвовагінальний кандидоз – одна з найчастіших причин симптомів вагініту у жінок репродуктивного віку: 75% жінок стикаються з цим захворюванням хоча б раз у житті. Загальновідомою причиною кандидозного вульвовагініту є гриби роду *Candida*. 85–95% усіх штамів дріжджових грибів, виділених із піхви хворих на кандидоз, належать до виду *Candida albicans*. Доведено, що високою ефективністю стосовно ерадикації грибів роду *Candida*, а також високою швидкістю полегшення симптомів володіє бутаконазол. А біоадгезивна технологія VagiSite (емulsion типу «вода в маслі»), використана в препараті 2-процентного бутаконазолу нитрату Гінофорт, дозволяє йому довгий час утримуватися на вологій слизовій піхви, повільно вивільняючись.

Ключові слова: вульвовагінальний кандидоз, гриби *Candida*, бутаконазол, технологія VagiSite, біоплівка, Гінофорт.

VULVOVAGINAL CANDIDIASIS: EVOLUTION OF A THERAPEUTIC APPROACHS

M.V. Medvedev, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department, Dnepropetrovsk Medical Academy

Vulvovaginal candidiasis – one of the most common causes of vaginitis symptoms among women of reproductive age: 75% of women faced with this disease at least once in their lives. Fungi *Candida* is well known cause of vulvovaginal candidiasis. 85–95% of all strains of yeasts isolated from patients with vaginal candidiasis belong to *Candida albicans*. It is proved butoconazole that has a high efficacy in eradicating fungi *Candida* and high speed relief of symptoms. A bioadhesive technology VagiSite (emulsion "water in oil"), used in the preparation of a 2% butoconazole nitrate Gynofort allows butoconazole permanently retained on wet vaginal mucous, slowly releasing.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, fungi *Candida*, butoconazole, technology VagiSite, biofilm, Gynofort.