

С.И. Роговская, д. мед. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ДПО «Российская государственная академия последипломного образования»;
Т.Н. Бебнева, к. мед. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»;
Л.В. Ткаченко, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет

Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза

Урогенитальный кандидоз – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний мочеполовых органов как у женщин, так и у мужчин, при этом у 12,8% женщин выявляется бессимптомное кандидоносительство. Интересен факт, что у 96,6% мужчин с урогенитальным кандидозом диагностируется баланопостит и только у 3,4% – уретрит. Дрожжеподобные грибы нередко выделяются в ассоциации с другими микроорганизмами. В литературе имеются противоречивые сообщения, касающиеся возможности передачи этой инфекции половым путем. Однако во время лечения пациентке рекомендуют воздержаться от половых контактов, пока по критериям излеченности не установлено выздоровление. За последние годы количество таких больных увеличилось. Появились стерые и атипичные формы заболевания, а также хронические процессы, резистентные ко многим лекарственным веществам. Важную роль отводят известным факторам риска.

Инфекционный процесс чаще всего локализован в поверхностных слоях эпителия влагалища. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время, поскольку между микроорганизмами возникает динамическое равновесие, и они не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки. Макроорганизм сдерживает их экспансию, однако не способен полностью их элиминировать.

Причины хронизации кандидозов и хроническое течение вульвовагинального кандидоза (ВВК) объясняют по-разному. Некоторые исследования, посвященные генетическим дефектам человека, подтверждают повышенную

восприимчивость отдельных индивидуумов к различным типам кандидозной инфекции; более того, у ряда лиц возможен врожденный дефект – пониженная способность нейтрофилов к фагоцитозу клеток гриба. В настоящее время подтверждено, что рецидивы ВВК, как правило, бывают вызваны одним штаммом гриба.

Когда ВВК проявляется как острое воспаление, его легко диагностировать и лечить. У части больных могут иметь место периодические эпизоды, причина и симптоматика которых различны, что усложняет диагностику. В последние годы отмечают появление штаммов

возбудителей, резистентных ко многим лекарственным веществам.

Клиника генитального кандидоза

Генитальный кандидоз часто сопряжен с вторичными выделениями белого цвета. Для острого или хронического в стадии обострения ВВК характерны один или несколько из следующих симптомов: бели, зуд, жжение или раздражение в области половых органов, невозможность совершить половой акт из-за резкой болезненности (диспареунии), неприятный запах.

Главное отличие поверхностных форм кандидоза – проникновение возбудителя не глубже базального слоя эпителия. По данным различных авторов, носительство грибов *Candida* на коже можно выявить у 30–50% населения – это варианты постоянной или транзиторной формы колонизации. В отличие от кандидоза слизистых оболочек, при кандидозе кожи основным защитным фактором, препятствующим развитию инфекции, служит целостность эпителия.

Хронический кандидоз вне обострения не имеет выраженной клинической картины.

Присоединение сопутствующей бактериальной микрофлоры резко меняет клиническую картину – возникают жалобы на болезненность, жжение; при осмотре наблюдают выраженную отечность, гиперемию, иногда – поверхностные эрозии, в заднем своде влагалища обильное творожистое отделяемое. Хроническому ВВК присущи слабая гиперемия и инфильтрация слизистых оболочек, скудные беловатые пленки в виде вкраплений и островков, сухие без четких границ эрозии, лихенификация и сухость малых и больших половых губ, эскориации, трещины. Изменения наружных половых органов могут напоминать атрофический лишай: кожа и слизистые оболочки приобретают бурю окраску, становятся дряблыми и атрофичными, большие и малые половые губы сглажены или сморщены, отверстие влагалища сужено, имеются эпидермальные папулы, линейные эскориации и рубцы. Бессимптомный кандидоз влагалища сопровождается геморрагическими высыпаниями на нормальной или слегка синюшной слизистой оболочке.

Диагностика

Правильно установленный диагноз позволяет определить объем и степень терапевтического вмешательства, а также провести этиологическую направленную терапию. Предпочтителен микроскопический метод исследования нативного или окрашенного препарата, а также культуральный метод. Существующие молекулярно-биологические методы диагностики ВВК (полимеразная цепная реакция, в том числе в режиме реального времени) позволяют выявить как *C. albicans*, так и другие виды дрожжеподобных грибов. Как и при любой инфекции, при ВВК очень важно соблюдать правила получения клинического образца для микроскопического исследования. Целесообразно обследование женщины в период овуляции, а также не ранее 5 дней после полового акта.

Лечение

Тактика ведения больных ВВК в значительной степени зависит от формы течения и этиологической структуры инфекционно-воспалительного процесса. Ограниченный поверхностный кандидоз кожи и слизистых оболочек можно успешно лечить средствами для местного применения. На сегодняшний день оправдан поиск антимикотиков с широким

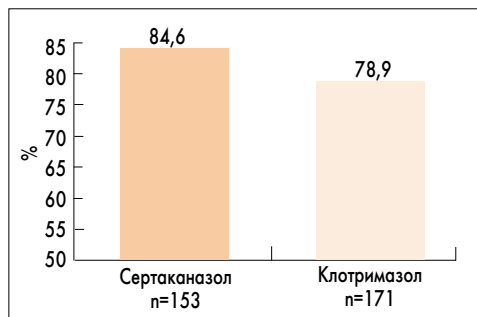


Рис. 1. Терапевтическая активность препарата Залаин (сертаконазола) и клотримазола

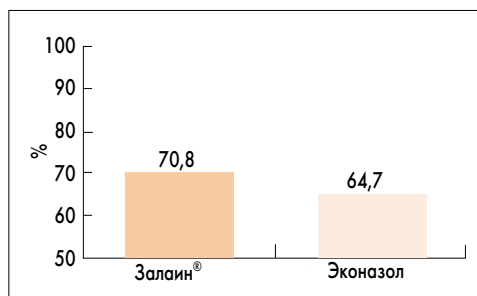


Рис. 2. Эффективность и безопасность препарата Залаин (сертаконазола) и эконазола. Процент отрицательных результатов на культуру (микробиологическое излечение)

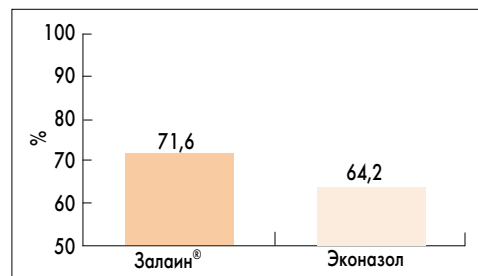


Рис. 3. Клиническое излечение после применения препарата Залаин (сертаконазола) и эконазола

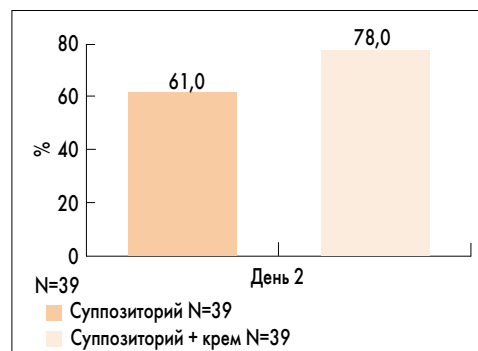


Рис. 4. Эффективность и скорость действия суппозитория и 2% крема Залаин (сертаконазола) в комбинированной терапии ВВК. Процент исчезновения симптомов на 2-й день

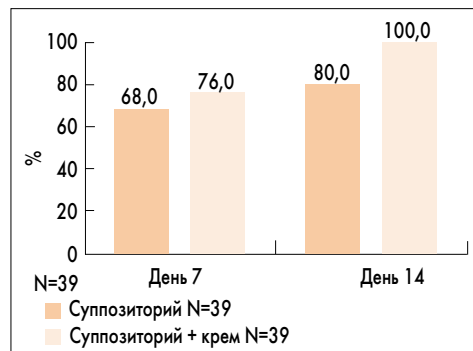


Рис. 5. Эффективность и скорость действия суппозитория и 2% крема Залаин (сертаконазола) в комбинированной терапии ВВК. Процент исчезновения симптомов на 7-й и 14-й день

Залаїн овулі
Zalain® ovulo
Сертаконазол
300 мг
1 супозиторій вагінальний

1 вагінальний супозиторій містить сертаконазолу нітрату 0,3 г

ТАК ПРОСТО!
1 овуля для лікування вагінального кандидозу*

Залаїн овулі

сертаконазол

- Сильна фунгіцидна дія
- Широкий спектр активності щодо *C. albicans* та non-albicans, gr+ штамів та ін.
- Однократна доза лікування
- Відсутність системної абсорбції**

Побічні реакції. Може з'явитися транзиторна місцева подразнююча реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції. Залаїн овулі Р.Л. №UA/1849/01/01 від 07.08.2009. Виробник: Лабораторія ТЕРАМЕКС для ВАТ ФЗ ЕГІС. Категорія відпуску: За рецептом. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
*1 супозиторій вводять глибоко у піхву ввечері перед сном, 1 раз на добу (одноразова доза лікування).
**Інструкція для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС» ЮТІКАЛС ПЛС в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27Т,
тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

спектром действия, которые охватывали бы все виды грибов рода *Candida* и другие патогенные дрожжевые грибы, грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, включая анаэробные, а также простейшие.

В связи с этим внимание привлекает антимикотик Залаин (сертаконазол) в форме вагинальных суппозиториях. Сертаконазол — производное имидазола и бензотиафена, считается эффективным и безопасным средством для лечения ВВК. Азоловая группировка в составе молекулы сертаконазола обеспечивает фунгистатический механизм действия препарата Залаин. Сертаконазол нарушает синтез эргостерола клеточной мембраны грибов, чем вызывает нарушение устойчивости и плотности мембраны и тормозит развитие грибов. Новая противогрибковая молекулярная структура в составе сертаконазола — бензотиафен — обеспечивает его фунгицидную активность в низких концентрациях с прямым влиянием на плазматическую мембрану грибов. Действием бензотиафена также объясняется и активность сертаконазола в отношении штаммов грибов с перекрестной резистентностью к другим имидазолам. За счет структурного сходства бензотиафена с триптофаном сертаконазол проникает в плазматическую мембрану гриба и разрывает ее, что приводит к дезорганизации мембраны, деструкции и гибели грибковой клетки в результате лизиса органелл. Благодаря высокой липофильности бензотиафен глубоко проникает в кожу. Через 2-4 ч 59% нанесенной дозы сертаконазола достигает глубоких слоев эпидермиса, а через 24 ч 72% нанесенного препарата сохраняет активность в глубоких слоях эпидермиса.

Сертаконазол при интравагинальном применении обладает нулевой биодоступностью, не обнаруживается в плазме и моче. Препарат также способен элиминировать широкий спектр колоний дрожжевых грибов из глубоких слоев тканей, что позволяет лечить устойчивые формы кандидоза. Практически не вызывает побочных явлений; длительно сохраняется в тканях и медленно выделяется из них, действует в течение длительного времени после однократного введения, чем обеспечивает профилактику рецидивов. Кроме выраженного антимикотического эффекта, Залаин действует и на неспецифическую флору (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*).

Клинические испытания сертаконазола

По сравнению с другими антимикотическими препаратами минимальная фунгицидная концентрация сертаконазола очень близка к минимальной ингибирующей концентрации. Высокая клиническая эффективность сертаконазола широко доказана в многоцентровых европейских и российских исследованиях. Так, показано, что излечение ВВК при использовании препарата Залаин (сертаконазола) наступает чаще, чем при использовании клотримазола (рис. 1).

В другом исследовании в лечении ВВК продемонстрирована более высокая эффективность и безопасность препарата Залаин по сравнению с экконазолом (рис. 2, 3).

Отмечено, что при использовании препарата Залаин (1 свеча на курс лечения) рецидивы кандидоза были достоверно реже, чем при использовании экконазола (19,8 и 32,7% соответственно).

Сравнительное исследование (2006), в котором изучалась эффективность вагинальных суппозиториях Залаин (сертаконазола) и 2% крема Залаин (сертаконазола), показало высокие результаты в лечении ВВК обеих форм препарата, но при комбинации крема и суппозиториях результаты были лучше (рис. 4-5).

Заключение

Таким образом, антимикотик для местного применения Залаин (сертаконазол) — оптимальное противогрибковое средство для лечения генитального кандидоза. Высокая клиническая эффективность препарата, короткий курс лечения (1 свеча для большинства пациенток), удобство применения, отсутствие побочных эффектов позволяют считать Залаин (сертаконазол) перспективным и современным.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.
Акушерство и гинекология, № 11, 2015 г.,
с. 121-125.



Миома матки и эндометриоз: оперативное вмешательство или консервативный подход?

Продолжение. Начало на стр. 41.

Следует отдавать себе отчет в том, что применение одного только хирургического метода не является радикальным решением проблемы. В настоящее время считается, что эндометриоз нельзя полностью излечить, поэтому существует определенная потребность в адьювантной терапии. У многих женщин (20-49%) после проведения консервативной терапии улучшений не отмечается (N. Leyland et al., 2010). Кроме того, существует вероятность того, что удаление очагов может оказаться неполным. В случае эндометриоза яичников хирургическое лечение ассоциируется с риском нарушения овариального резерва (S.W. Guo, 2009). Результаты операции, выполненной в недостаточном объеме, невозможно «исправить» с помощью гормональной терапии, но гормональные препараты могут поддерживать оптимальные результаты грамотно проведенного хирургического вмешательства в течение длительного времени. Исходя из этого, хирургическое лечение должно быть по возможности максимально радикальным.

Наиболее целесообразным подходом при лечении эндометриоза в настоящее время является индивидуализация терапии. Можно использовать хирургическое лечение и ряд лекарственных препаратов, но каждый отдельный метод лечения не является идеальным. Индивидуализированная терапия, учитывающая потребности и предпочтения самой пациентки, необходима:

- для облегчения или устранения симптомов заболевания (боль, бесплодие);
- оптимизации соотношения профилей эффективности, безопасности и переносимости применяемых лекарственных средств;
- повышения приверженности к соблюдению режима назначенного лечения;
- предотвращения рецидивов;
- улучшения качества жизни.

Эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее выработки плана лечения в течение всей жизни пациентки, цель которого заключается в максимальном использовании современных возможностей медикаментозного лечения и предотвращения повторных хирургических процедур (S. Kennedy et al., 2005).

Медикаментозная терапия является первой линией лечения, ее следует назначать обязательно в качестве профилактики рецидивов после хирургического вмешательства либо же в случае, когда хирургическое лечение невозможно или пациентка отказывается от его проведения. Медикаментозная терапия при эндометриозе предполагает проведение неспецифического (нестероидные противовоспалительные средства и оральные контрацептивы) и специфического лечения (аГнРГ, даназол и некоторые прогестины). Такие экспериментальные методы консервативного лечения эндометриоза, как применение ингибиторов ароматазы или селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, все еще находятся на стадии изучения (W.B. Nothnick, 2011; J. Jr. Kulak et al., 2011).

Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук уделила особое внимание консервативному подходу к лечению миомы матки.



— Миома матки всегда была и остается хирургической патологией, но я думаю, что спустя определенное время к хирургии в гинекологии будут обращаться только в случаях необходимости консервативно-пластического лечения или при злокачественных новообразованиях.

Длительное время миому матки рассматривали как патологию, которая, прежде всего, влияет на снижение качества жизни и сопровождается проблемами физиологического, психологического и социального характера. Поэтому большое внимание уделяли 3 основным клиническим синдромам: болевому синдрому (58% случаев), интенсивным кровотечениям и менометроррагии (до 66% случаев), компрессионному симптому (23% случаев). В настоящее время миома матки характеризуется высоким уровнем выявляемости (до 70%) у пациенток в возрасте 35-40 лет, при этом у 10% женщин репродуктивного возраста симптоматика носит наиболее выраженный характер. Кроме того, не стоит забывать о том, что, согласно данным современных исследований, миома матки «молодеет», а детородный возраст продлевается, а значит, увеличивается число женщин, составляющих группу риска. На данный момент миома матки является основной причиной бесплодия у 48-55,3% женщин, невынашивания беременности у 14-18% и осложненного течения беременности у 10-30% женщин. Исходя из этого растет беспокойство акушеров-гинекологов и репродуктологов в отношении возможности снижения шансов на реализацию репродуктивных планов у пациенток с миомой матки.

Следует отметить, что с учетом такой тревожной статистики современные клинические протоколы по акушерской и гинекологической помощи (Приказ МОЗ от 15.12.2003 г. № 582 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи») требуют скорейшего усовершенствования.

Исследование P. Gordon и соавт. (2013) продемонстрировало, что миома матки проходит свой «жизненный цикл» от стадии инициации роста до инволюции новообразования, который, по сути, представляет собой естественное течение этого заболевания. Развитие миомы матки происходит в 4 фазы. Во время 1-й и 2-й фазы опухоли состоят преимущественно из миоцитов, в то время как в 3-й и 4-й фазе баланс постепенно смещается в пользу плотного внеклеточного матрикса. Поскольку количество коллагеновых тканей увеличивается, плотность микрососудов часто снижается, что особенно заметно при сравнении 1-й и 4-й фазы.

Не секрет, что в прошлом веке лечение миомы матки было направлено в первую очередь на устранение патологического очага, и большинству женщин с миомой матки рано или поздно выполнялась гистерэктомия. Сложившаяся в те годы ситуация как нельзя лучше описывает образное выражение Malcolm Munro (2009): «Если бы нейрохирурги лечили головной мозг, как гинекологи матку, то декапитация стала бы самым частым методом лечения». К счастью, разработка современных органосохраняющих методик оперативного лечения позволила без преувеличения добиться прогресса в ведении пациенток с миомой матки.

К органосохраняющим хирургическим методам относятся:

- консервативная миомэктомия (с использованием лапаротомического, лапароскопического либо вагинального доступа);
- миоллизис (с использованием лазерного луча, диатермии, крио- или радиочастотного воздействия);
- гистероскопическая резекция миомы, абляция эндометрия;
- сфокусированный высокочастотный ультразвук;
- рентгенэндоваскулярная билатеральная эмболизация маточных артерий;
- лапароскопическая или вагинальная окклюзия маточных артерий.

При выборе хирургического метода лечения миомы матки целесообразно придерживаться общего алгоритма, приведенного ниже.

➤ Лапароскопическая миомэктомия показана:

- при размере лейомиомы более 10-12 см;
- наличии не более чем 3-4 интрамуральных узлов;
- размере интрамуральных узлов более 3-5 см с деформацией полости матки в случае бесплодия.

➤ Гистероскопическая миомэктомия показана в случае:

- наличия субмукозного узла размером 5 см и более;
- наличия частично субмукозно-интрамуральной миомы размером более 5-6 см (в 2 этапа).

➤ Лапароскопическая гистерэктомия (если пациентка не планирует беременность) показана в том случае, если размер матки соответствует таковому при сроке беременности менее 13-14 недель.

Одним из наиболее частых осложнений, возникающих после проведения хирургического лечения миомы матки, является образование спаек. Обширные мягкие спайки, как правило, формируются в течение 72 ч после операции и являются распространенным осложнением в период от 10 дней до 2 недель. По истечению этого времени спайки становятся плотными и васкуляризованными. Более 20% случаев спаечной непроходимости возникают в течение 1 мес после операции, а около 40% — в течение 1 года. В данном случае рекомендуется проведение медикаментозной терапии, воздействующей на 3 основных звена формирования спаек: разобщение травмированных поверхностей брюшины в критический период образования спаек (первые 5 суток), снижение локального воспалительного ответа в области оперативного вмешательства (противовоспалительное и антиэкссудативное действие), антигипоксическое и антиоксидантное действие.

С точки зрения доказательной медицины существует возможность медикаментозного контроля миомы матки посредством воздействия на два основных фактора роста: пролиферацию и экстрацеллюлярный матрикс. В данном случае средством первой линии является УПА (E. Guillaume et al., 2015). Медикаментозная терапия УПА характеризуется влиянием на все фазы роста миомы, способствует угнетению пролиферации и уменьшению экстрацеллюлярного матрикса. При этом эффективность применения УПА имеет обширную доказательную базу (уровень доказательности 1A), которая основывается на цикле исследований PEARL: в качестве предоперационной медикаментозной терапии (PEARL I и II, 2012) и в качестве интермиттирующей медикаментозной терапии (PEARL II и IV, 2015).

Таким образом, современная тактика лечения миомы матки находится на пороге «нового дня», когда на смену ранее широко применявшимся основным хирургическим методам лечения (в частности, гистерэктомии) и выжидательной тактике приходят консервативные методы лечения в виде медикаментозной терапии и соблюдения здорового образа жизни. Неизменным остается лишь принцип индивидуального подхода к ведению каждой пациентки.

Подготовил **Антон Вовчек**

