

М.В. Майоров, С.И. Жученко, женская консультация КУОЗ «Харьковская городская поликлиника №5»;
О.Л. Черняк, к. мед. н., кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Генитальный кандидоз: актуальность проблемы

Rerum omnium magister usus
(«Во всех делах наставник – опыт»)



М.В. Майоров

Трудно найти иной диагноз, который столь часто встречается в медицинской документации акушеров-гинекологов и в то же время является актуальной темой для обсуждения представительницами прекрасного пола. «Ах, опять эта несносная молочница!» – восклицают многие женщины, обнаружив у себя хорошо знакомые и весьма неприятные симптомы заболевания, описанного еще отцом медицины Гиппократом. «Ничего страшного, у вас просто молочница» – успокаивают некоторые врачи. Но как говорили древние мудрецы, даже самый умный может ошибаться, и многочисленные научные исследования последних лет это наглядно подтверждают.

Актуальность проблемы

По данным ряда авторов, около 75% женщин в течение жизни перенесли минимум один эпизод генитального кандидоза (ГК), а у половины из них заболевание часто рецидивирует, нарушая не только качество жизни, но и состояние здоровья (J.D. Sobel, 1994; F.C. Odds, 1997; Г.Р. Байрамова, 1999). У 5-8% взрослых женщин наблюдается часто рецидивирующий ГК, определяемый, как ≥ 4 эпизодов ежегодно (J.D. Sobel, 1994). Наблюдаемый в последнее время рост заболеваемости (в 2 раза за последние 10 лет), во многом связанный с рядом различных внешних факторов, позволяет присвоить ГК модный нынче ярлык «болезни цивилизации».

Клинические проявления ГК общеизвестны: бели и зуд, нередко дизурические расстройства. Бели могут быть жидкими, профузными, с примесью творожистых крошковатых включений, густыми, мажеподобными, желтого и зеленовато-белого цвета. Обычно отмечается зависимость между степенью распространенности процесса и количеством выделения из влагалища. Весьма частым симптомом ГК является зуд, особенно сильный при наличии вульвита, постоянный или беспокоящий во второй половине дня, вечером или ночью. Он обостряется после физической нагрузки и во время менструации. Зуд вызывает бессонницу и связанные с ней расстройства нервной системы.

Характерным признаком ГК являются серовато-белые налеты на слизистой оболочке влагалища и шейки матки, могут быть точечными или до 3-5 мм в диаметре. Округлые или с неправильными очертаниями они расположены изолированно или сливаются друг с другом, состоят из псевдомиецелий гриба, слущившихся клеток эпителия и лейкоцитов; в острой стадии снимаются с трудом, в дальнейшем – легко. Слизистая оболочка в острой стадии ГК гиперемирована, отечна; наблюдаются явления цервицита и эктопии шейки матки. Воспалительные изменения локализируются в области наружных гениталий, а также отмечается поражение кожи крупных складок (периаанальная область и бедра). В хронической стадии указанные симптомы выражены менее значительно, слизистая оболочка обычной окраски.

Результаты некоторых исследований указывают на ненадежность самодиагностики ГК пациентками. Так, например, Ferris и соавт. (2002) обнаружили, что только у 34% женщин, которые приобрели безрецептурные противогрибковые средства для борьбы с предполагаемым ГК, действительно имела эта инфекция.

С.С. Леуш и соавт. (2003) выделяют следующие варианты клинического течения ГК.

1. Бессимптомное носительство – *Candida* отмечается у 15-20% небеременных женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, наблюдается бессимптомное течение – отсутствуют клинические признаки заболевания, в вагинальном секрете преобладают лактобациллы, а кандиды присутствуют в низком титре.

2. Истинный кандидоз – кандиды являются моноовозбудителем, вызывают клинически выраженную картину вагинального

кандидоза, при этом в вагинальном биоценозе присутствуют грибы рода *Candida* и лактобациллы в высоком титре.

3. Рецидивы ГК (5-25% пациенток) обусловлены особенностями макроорганизма и возбудителя. Однако в последнее время некоторые авторы считают рациональным рассматривать грибы рода *Candida* как патогенную микрофлору даже при отсутствии клинических проявлений ГК.

Из более 100 видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинической практике наиболее часто встречаются: *Candida albicans* – в 85-90% случаев, *Candida parapsilosis*, *tropicans* – в 5-10% случаев, *Candida glabrata* – в 1-3% случаев.

Клетки грибов *Candida* имеют округлую, вытянутую, розеткообразную, иногда неправильную форму. При соприкосновении узких оснований удлиняющихся клеток друг с другом образуются цепочки – псевдомицелии. Размножение осуществляется путем многополюсного почкования. Грибы рода *Candida* – аэробы, относящиеся к условно-патогенным возбудителям, нередко являются сапрофитами слизистых оболочек (рта, кишечника, влагалища) и кожи.

Диагностика ГК обычно не представляет сложности и основана на жалобах пациенток, характерных клинических признаках и данных лабораторных методов: микроскопии в неокрашенном или окрашенном (по Граму, Цилю-Нильсену, Романовскому – Гимзе) препаратах, культуральной диагностики, серологических методов (реакция агглютинации, реакция связывания complemента), иногда ДНК-методов (полимеразная цепная реакция).

По мнению В.В. Аковбяна (2000), к группам риска по возникновению ГК относятся: больные с заболеваниями крови (например, различными анемиями), эндокринными нарушениями (сахарным диабетом), туберкулезом, тяжелыми гнойными процессами, длительно получающие терапию антибиотиками, гормонами, иммунодепрессантами, а также пациентки, получающие лучевую терапию, работники заводов по переработке фруктов, овощей, кондитерских изделий, по производству антибиотиков, белково-витаминных концентратов и других биологически активных веществ, медицинские работники.

Провоцирующими факторами развития ГК могут быть: антибиотикотерапия, применение оральных контрацептивов – длительно или с высоким содержанием эстрогенов, вагинальные спринцевания и применение спермицидов, диабет, неконтролируемые нарушения углеводного обмена, острая респираторная инфекция, различные гинекологические манипуляции (введение внутриматочной спирали, гистероскопия, гистеросальпингография и др.), беременность.

Очевидным фактом является значительно более высокая заболеваемость ГК у беременных (в 2-3 раза), обусловленная сдвигом pH вагинальных выделений в кислую сторону, что связано с гормональной перестройкой организма, вызывающей изменения клеточного иммунитета и активности лейкоцитов (Е.Ф. Кира, 2000). Высокие концентрации половых гормонов, повышающих содержание гликогена в тканях

влагалища, обеспечивают наличие источника углерода для грибов рода *Candida*. Эстрогены также улучшают адгезию дрожжеподобных грибов к клеткам влагалищного эпителия.

Одной из основных особенностей течения ГК является способность сочетания кандидозной инфекции с прочей условно-патогенной бактериальной флорой, имеющей высокую ферментативную и лизирующую активность, что способствует пенетрации кандид в слизистую оболочку гениталий.

Особенностями ГК на современном этапе являются способность к распространению, хроническому и рецидивирующему течению, а также частому развитию у грибов типа *Candida* резистентности ко многим лекарственным препаратам. По мнению J. Pollak и соавт. (1994), хронический рецидивирующий ГК является формой осложненного течения ГК, который характеризуется наличием ≥ 4 эпизодов доказанной инфекции за год.

Генитальный кандидоз и иммунитет

При наличии хронического рецидивирующего ГК нередко наблюдаются нарушения в системе клеточного иммунитета, которые проявляются в виде приобретенной, иногда транзиторной, неполноценности антиген-специфической функции Т-лимфоцитов, что в определенной степени способствует бесконтрольной пролиферации и размножению дрожжеподобных грибов. Основное значение в структуре причин развития хронического рецидивирующего ГК имеет состояние макроорганизма, его защитных сил и, следовательно, его восприимчивость к инвазии дрожжеподобных грибов.

Исследования последних лет установили, что рецидивирующий ГК весьма часто не является результатом реинфицирования половых путей кандидами, а обусловлен ослаблением иммунного статуса макроорганизма, повышением вирулентности

микроорганизмов и приобретенной резистентностью к полиеновым или имидазольным препаратам (P.J. Fidel, J.D. Sobel, 1996).

В научной литературе имеется немало неоднозначных данных о состоянии эндокринной системы при хроническом ГК. Известно, что частота ГК возрастает от периода полового созревания и достигает максимума у женщин детородного возраста, увеличивается при сахарном диабете и гипотиреозе; в периоде менопаузы частота ГК уменьшается. Доказано, что кортикостероиды, андрогены, эстрогены и прогестерон угнетают иммунные реакции, а гормон роста, тироксин и инсулин их стимулирует. Однако их действие зависит от концентрации: высокие – оказывают иммуносупрессивное, низкие – напротив, иммуностимулирующее действие. Так, например, высокие дозы эстрогенов в высокодозированных комбинированных оральных контрацептивах (КОК) могут повышать риск развития ГК за счет насыщения гликогеном тканей наружных гениталий, увеличения pH и количества рецепторов к кандидам. Введение же медроксипрогестерона ацетата (депо-провера), по мнению некоторых исследователей, в определенной мере защищает от кандидозной инфекции (P.J. Fidel, J.D. Sobel, 1996).

По мнению Т.Ф. Татарчук и соавт. (2003), следует рассматривать изменения на уровне микробиоценоза, нарушения иммунного и гормонального статуса не только как причину развития хронического ГК, но и как его возможные последствия. Нарушения нормальной функции нейроэндокринной и иммунной систем могут обуславливать возникновение хронического рецидивирующего ГК, а расстройства функционирования этих систем нередко возникают вследствие наличия хронической кандидозной инфекции.

Нарушения иммунной системы, развивающиеся вследствие кандидозной инфекции, не только могут обуславливать

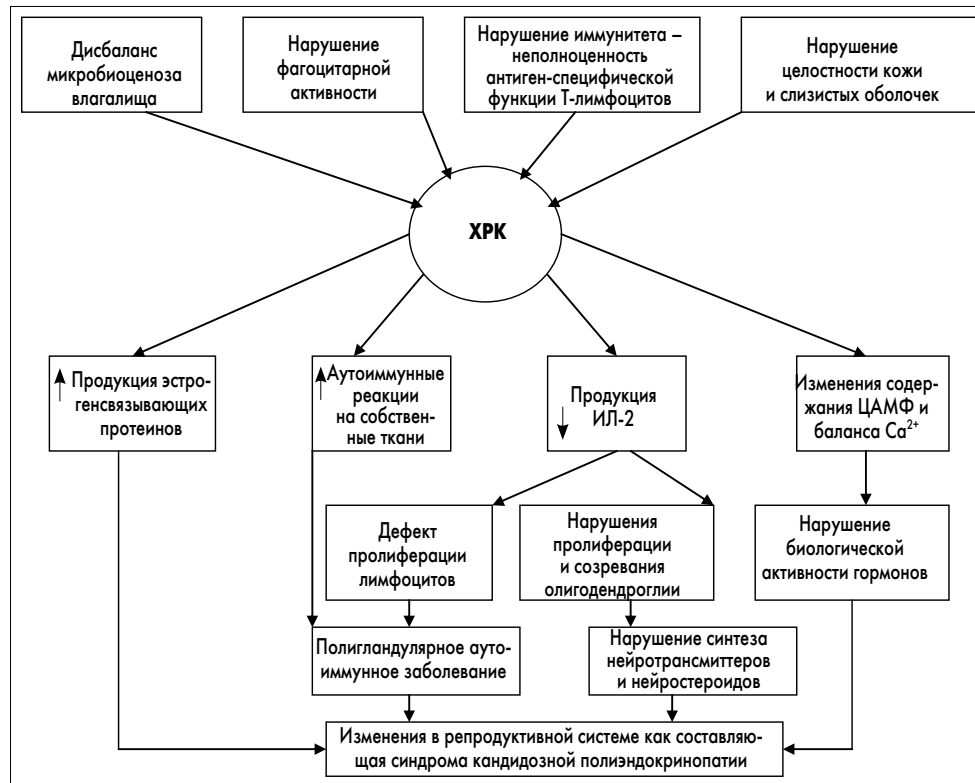


Рис. 1. Хронический рецидивирующий кандидоз (ХРК) и репродуктивная система (цит. по Т.Ф. Татарчук и соавт., 2003)

риск развития эндокринных аутоиммунных заболеваний, но и влиять на метаболизм гормонов, их биоактивность, синтез нейромедиаторов и нейротрансмиттеров в ЦНС (В.И. Заболотная и соавт., 2000; J.D. Sobel, 1994).

Таким образом, нарушения иммунного статуса являются основой, на которой развивается хронический кандидоз, который, в свою очередь, вызывает дальнейшие расстройства иммунной системы и нейроэндокринной регуляции, описанные К.А. Ginsburg (1995) как синдром кандидозной полиэндокринопатии (рис. 1).

Подтверждением неблагоприятного воздействия кандидозной инфекции на гормональный гомеостаз является выявление у 75% (!) женщин с хроническим рецидивирующим ГК патологических состояний, связанных с дисфункцией яичников. Исследованиями Т.Ф. Татарчук и соавт. (1999) показано, что, например, наличие хронического рецидивирующего ГК является фактором высокого риска развития предменструального синдрома (ПМС), а системное лечение кандидоза способствует положительной динамике клинических проявлений ПМС (И.Б. Венцковская и соавт., 2001).

По мнению А.М. Савичевой и соавт. (2016), ГК нередко осложняется развитием воспалительных заболеваний органов малого таза, возможно вовлечение в воспалительный процесс мочевыделительной системы. При ГК повышается частота осложненного течения беременности, а также увеличивается риск ante- или интранатального инфицирования.

Лечение

Лечение ГК является довольно сложной задачей ввиду отмечающегося в последнее время значительного снижения чувствительности кандид к большинству применяемых препаратов. Необходимо учитывать клиническую форму ГК, его распространенность и предрасполагающие факторы. Иногда лечение может быть назначено и без предварительного лабораторного обследования. Однако в случаях рецидивирования процесса или безуспешности проводимой терапии необходимо проведение лабораторного исследования с определением чувствительности к антимикотическим препаратам.

В течение многих лет для эффективного лечения ГК наиболее широко применяются производные азола, в частности, клотримазол. Механизм его антимикотического действия связан с угнетением синтеза эргостерола, что приводит к структурному и функциональному повреждению цитоплазматической мембраны; препарат имеет широкий спектр антимикотической активности *in vitro* и *in vivo* и действует на дерматофиты, дрожжевые и плесневые грибы. Механизм действия обусловлен фунгистатической или фунгицидной активностью в зависимости от концентрации клотримазола в месте инфекции. *In vitro* активность ограничена пролиферирующими элементами гриба; споры гриба имеют лишь незначительную чувствительность. Дополнительно к антимикотической активности клотримазол также действует на грамположительные (стрептококки, стафилококки, *Gardnerella vaginalis*) и грамотрицательные микроорганизмы (*Bacteroides*). *In vitro* клотримазол подавляет размножение *Corynebacteria* и грамположительных кокков (за исключением *Enterococci*); резистентные штаммы чувствительных видов грибов встречаются редко, угнетения микрофлоры гениталий не наблюдается.

Доклинические исследования, проводившиеся с участием добровольцев с применением одноразовой и повторной токсической дозы, не выявили повреждающего токсического, генотоксического воздействия и влияния на репродукцию. Исследования фармакокинетики после вагинального применения показали, что лишь незначительное количество клотримазола (3-10%) всасывается, абсорбированный клотримазол быстро метаболизируется в печени до неактивных

метаболитов, возникновение системных эффектов или побочного действия после интравагинального применения маловероятно.

Преимущества и особенности применения вагинальных форм

Весьма эффективным и надежным «представителем» семейства азолов в течение длительного времени является Канестен® (Bayer Consumer Care), выпускаемый в виде вагинальных таблеток с аппликатором, содержащих 100 мг (N6), 200 мг (N3) и 500 мг (N1) клотримазола. Канестен® нарушает продукцию эргостерола, что приводит к повреждению (функциональным и структурным) цитоплазматической мембраны грибов, он активен относительно большинства дрожжевых и плесневых грибов, а также дерматофитов. Помимо противогрибковой активности Канестен® также проявляет активность в отношении отдельных грамположительных микроорганизмов, трихомонад,

а также некоторых штаммов *Gardnerella vaginalis*.

Согласно современным практическим рекомендациям (Канада, 2015), одну вагинальную таблетку применяют вечером, при дозировке 100 мг курс лечения составляет 6 дней, 200 мг — 3 дня, 500 мг — 1 день, что обеспечивает высокий уровень комплаенса.

Необходимо иметь в виду следующие особенности местной терапии: введение вагинальных таблеток осуществляется без предшествующего спринцевания, не следует одновременно пользоваться тампонами, а также другими вагинальными средствами, например, спермицидами.

При рецидивирующих формах ГК целесообразно назначение препаратов системного действия (флуконазол, итраконазол), а также применение витаминов, эубиотиков, метаболической и иммунокорригирующей терапии (желательно, после оценки иммунного статуса пациентки).

Поддерживающая терапия при рецидивирующих формах ГК предусматривает интравагинальное введение препарата Канестен® в дозе 500 мг 1 р/мес в течение 6 мес.

Выводы

Правильная и своевременная диагностика, комплексное и рациональное лечение генитального кандидоза с учетом всего многообразного спектра особенностей этого не такого уж «простого» заболевания являются весьма актуальными и насущно необходимыми.

Успешное применение по-прежнему высокоэффективного (несмотря на многолетнюю историю) препарата Канестен® для местной терапии ГК и его рецидивов служит залогом результативной борьбы со столь «несносной молочницей».

Список литературы находится в редакции.



ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ¹ ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

- Докази ефективності та безпеки оприлюднені у понад 265 наукових публікаціях
- Рекомендований Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я²
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі³

1. 2011 EUROPEAN (IUSTI/WHO) GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE, AUTHORS: JACKIE SHERRISRD, GILBERT DONDERS, DAVID WHITE LEAD EDITOR: JORGEN SKOV JENSEN.

2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT FOR THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. WWW.WHO.INT/PUB/STI/PUB6/EN/ACCESSED 9 APRIL 2013.

3. PHILLIS R, SAWYER, R.N. BROGDEN, R.M. PINDER, T.M. SPEIGHT AND C.S. AVERY "CLOTTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS ANTIFUNGAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC EFFICACY", DRUGS 9: 424-447(1975).

Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції до застосування. Відпускається без рецепта. Реєстраційні посвідчення № UA/3588/03/01, UA/3588/03/03. L.UK.MKT.CC.10.2016.0142