



Иванишкина-Кудина О.Л.
Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Хронический генитальный кандидоз как отражение латентного иммунодефицита. Новые возможности терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 18.04.2025
Принята: 02.06.2025
Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Изучены литературные данные по проблеме хронических заболеваний НПО и хронического кандидоза у женщин репродуктивного возраста, а также современные подходы к эпигенетическому лечению и профилактике рецидивов в практике врачей – акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: кандидозная инфекция, микробиом влагалища, иммуномодулирующие препараты, инозин пранобекс, Гроприносин

Ivanishkina-Kudina O.
Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Chronic Genital Candidiasis as a Reflection of Latent Immunodeficiency. New Therapeutic Options

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 18.04.2025
Accepted: 02.06.2025
Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

The article examines the literature data on the problem of chronic vaginal diseases and chronic candidiasis in women of reproductive age and modern approaches to epigenetic treatment and prevention of relapses in the practice of obstetricians and gynecologists.

Keywords: candidal infection, vaginal microbiome, immunomodulatory drugs, inosine pranobex, Groprinosin

■ ВВЕДЕНИЕ

С чем связаны неудачи в лечении хронических инфекций генитального тракта и почему кандидоз становится спутником женщин? Этим вопросом задавался абсолютно каждый практикующий врач-гинеколог и множество исследователей, которые занимаются проблемами инфекционных заболеваний половых органов и их влияния на репродуктивное здоровье. Наличие клиники патологических выделений, зуда, жжения, дискомфорта, диагноза «хроническая кандидозная инфекция» и связанных с ними сексуальных и/или урологических расстройств у женщин, ведущих здоровый образ жизни, не имеющих соматической патологии и особенностей сексуального поведения или гигиены, давно перестали удивлять практических специалистов.

Казалось бы, существуют современные методы лабораторной диагностики, доступен весь спектр препаратов с антимикотической, антибактериальной и противовирусной активностью, изучены механизмы образования микроорганизмами биопленок и пути решения этой проблемы, но замкнутый круг обострения и рецидивов кандидоза не разрывается. Проблемные моменты современных взаимоотношений макро- и микроорганизмов обусловлены рядом объективных причин, среди которых ведущими являются:

- снижение роли традиционных облигатных патогенов;
- увеличение значения потенциальных условных патогенов, расширение их спектра в ответ на внешние воздействия;
- появление новых патогенов;
- рост числа инфекций, вызванных ассоциациями микроорганизмов;
- тотальная устойчивость микроорганизмов к стандартной терапии, бесконтрольное использование медикаментов, в том числе антибиотиков широкого спектра, спермицидов, гормональных препаратов;
- гипердиагностика и так называемое лечение анализов, а не болезни.

■ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Нормальная микрофлора влагалища у здоровых женщин репродуктивного возраста характеризуется большим разнообразием видов бактерий. Влагалищная микрофлора индивидуальна и многокомпонентна по видовому составу (включает более 30 видов микроорганизмов). Понятие нормы различно для разных возрастных, этнических групп и даже географических зон [2].

Микрофлора влагалища подразделяется на резидентную и транзиторную. Первая доминирует по численности (>95% от общего пула) и обеспечивает колонизационную резистентность, препятствуя росту анаэробной флоры. Ограничена по составу видов – 1–5 видов *Lactobacterium* (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus vaginalis*). Вторая, условно-патогенная, флора (экзогенная и эндогенная) представляет собой малочисленную популяцию (<5% пула), имеет разнообразный видовой состав – более 30 видов: грам+/грам– палочки, кокки, бациллы – и является потенциальным возбудителем воспалительных заболеваний [5, 7].

Устойчивость микроэкологии влагалища определяется следующими факторами:

- уровнем гликогена в клетках эпителия;
- концентрацией лактобацилл;

- рН содержимого;
- состоянием местного иммунитета.

Именно иммунная составляющая очень часто не учитывается или вовсе выпадает из поля зрения специалистов, когда речь заходит не только о лечении воспалительного процесса гениталий, но и о прогнозировании и профилактике возможного рецидивирования или реинфекции. При наступлении благоприятных условий – снижении иммунологической и бактериологической защиты организма – условно-патогенные возбудители могут резко размножиться, полностью изменяя микроэкологию. Важно понимать, что они не поддаются полной элиминации, их рост лишь подавляется антибиотиками, антимикотиками и антисептиками до низких концентраций. Состояние общего и местного иммунитета влияет на процессы колонизационной резистентности (G. Reid, 1990) – совокупности механизмов, обеспечивающих стабильность количественного или видового состава нормальной микрофлоры, что предотвращает заселение патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение (колонизацию) условно-патогенных микробов, входящих в состав нормального микроценоза, и распространение их за пределы экологической ниши [14–17].

Хрупкое равновесие между состоянием иммунитета организма женщины (общим и локальным) и нормальной микрофлорой, особенно при наличии хронической инфекции, способно приводить к каскаду отдаленных последствий и нарушению репродуктивной функции, к не только гинекологическим, но и акушерским осложнениям.

■ ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Фосфолипазы бактерий запускают синтез тканевых простагландинов F_{2a} и E_2 , провоцируется родовая деятельность, разрушается сурфактант легочной ткани плода, происходит отек ворсин плаценты, заглатывание и аспирация околоплодных вод и, как результат, – интранатальная гипоксия, заражение и внутриутробное инфицирование плода [12, 24].

Эпидемиологическая характеристика наиболее часто встречающихся инфекций генитального тракта:

- бактериальный вагиноз – до 30–50%;
- вульвовагинальный кандидоз – до 25–35%;
- трихомоноз – до 20%;
- неспецифический вагинит.

Вульвовагинальный кандидоз вызывается грибами рода *Candida* – одноклеточными условно-патогенными микроорганизмами, относящимися к классу аэробов, семейству *Cryptococcaceae* класса несовершенных грибов *Deuteromycota*. Благоприятный для роста грибов рН должен составлять 6,0–6,5. Они могут длительно находиться и в очень кислых средах, но при этом их развитие замедляется. В качестве сапрофитов *Candida* обитают на кожных покровах и слизистых оболочках у многих практически здоровых людей. Грибы также входят в состав нормальной микрофлоры влагалища, и потому вульвовагинальный кандидоз часто протекает бессимптомно [7, 9].

В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, среди которых в подавляющем большинстве случаев (85–90%) возбудителем кандидоза является *Candida albicans*.

Среди остальных видов клиническое значение имеют *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*.

■ МНОГООБРАЗИЕ ВИДОВ КАНДИДОЗА

Частые:

- *C. albicans*;
- *C. tropicalis*;
- *C. parapsilosis*;
- *C. glabrata*.

Редкие:

- *C. krusei*;
- *C. kefir*;
- *C. guilliermondii*;
- *C. lusitaniae*.

Единичные:

- *C. catenulata* и др.

Кандидоз, в отличие от других оппортунистических микозов, преимущественно эндогенная инфекция. Первичное инфицирование организма человека происходит в родовых путях матери, о чем свидетельствует высокая частота выделения *Candida* у новорожденных (до 58%) и почти полное совпадение видового состава *Candida* у ребенка и матери. Инфицированию способствует увеличенная частота носительства и кандидоза влагалища в последней трети беременности.

Отдельной проблемой являются смешанные инфекции в ассоциации с кандидами. Патологический воспалительный процесс нижних отделов мочеполовой системы характеризуется сочетанием нескольких микроорганизмов, взаимно иницирующих и потенцирующих инфекционный процесс с формированием единого патоморфологического комплекса, который имеет разнообразную семиотику. Результатом такого сложного взаимодействия микроорганизмов являются новые, диагностически и клинически сложные для ведения хронические воспалительные заболевания нижнего отдела мочеполовой системы.

Смешанная инфекция, с одной стороны, утяжеляет течение воспалительного процесса, а с другой – лишает его нозологической специфичности и в итоге влияет на таргетность этиологического лечения.

О роли и значении иммунной составляющей в патогенезе развития заболевания говорит тот факт, что среди факторов риска развития вульвовагинального кандидоза можно, помимо гормональных изменений, характерных для периода беременности, отметить ожирение, сахарный диабет и иммуносупрессивные состояния (после химиотерапии или трансплантации органов), инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека, рецидивы кандидоза после перенесенных герпетических атак, а также после вирусных и простудных заболеваний, во время лечения которых не использовались антибактериальные или противовирусные препараты [21–23]. Рецидивирующий кандидоз является чуть ли не обязательным спутником женщин с аутоиммунными заболеваниями.

Высокая частота встречаемости вульвовагинального кандидоза, а также бессимптомное кандидоносительство у беременных, вероятнее всего, связаны со снижением активности клеточного иммунитета. Доказано повышение уровня некоторых

цитокинов, которые стимулируют активность фагоцитов, и уменьшение количества CD3- и Т-лимфоцитов во время беременности.

Исследования многих авторов свидетельствуют о том, что фагоцитарная система у пациенток с хроническими генитальными инфекциями функционирует неэффективно. Установлено снижение переваривающей функции полиморфных нуклеаров периферической крови, выявлены клетки – микробные мишени – показатели внутриклеточного персистенции специфических микроорганизмов и сопутствующей бактериальной микрофлоры [15–17].

Состояние гуморального и клеточного иммунитета у пациенток с хроническим кандидозом, особенно в сочетании с микст-инфекциями, также претерпевает значительные изменения. Отмечается снижение содержания Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, IgG, а также избыток IgM. В сумме происходит угнетение Т-зависимых иммунных реакций, наблюдается селективная недостаточность количества В-клеток, гиперпродукция IgM, торможение поглотительной и метаболической активности фагоцитов [11–17].

Состояние местного иммунитета изменяется в сторону достоверного повышения уровней IgA и sIgA в цервикальной слизи. В то же время, по данным А.З. Хашукоевой и Е.И. Леоновой [11], выявлено снижение иммуноглобулинов классов А, G и М в слизи цервикального канала.

Сегодня доказан механизм реагирования и формирования аутоиммунного процесса, обусловленный так называемой молекулярной мимикрией.

■ ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ И ГИПЕРДИАГНОСТИКИ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Диагноз «кандидоз» ставится только при наличии клинических проявлений. Выделение *Candida* более 10^4 КОЕ/мл в отсутствие клинических проявлений расценивают как бессимптомную колонизацию.

Клиническое обследование должно быть подкреплено положительным результатом микроскопии, что соответствует содержанию грибов в материале более 10^5 КОЕ/мл:

- неокрашенные препараты или окраска по Граму;
- часто не дрожжи, а псевдогрибы;
- вагинальный pH 4–4,5.

Проблемы ПЦР-диагностики:

- низкая специфичность, но высокая чувствительность, так как виды *Candida* широко распространены во внешней среде и возможно получение ложноположительных результатов;
- выявление только *C. albicans* – высокая специфичность, но низкая чувствительность, поскольку «пропускает» non-*albicans*.

■ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВЫЗОВЫ И ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ В ЛЕЧЕНИИ

Длительная персистенция возбудителя в нижних отделах половых путей при неадекватной реакции иммунной системы способствует хронизации воспалительного процесса. Развитие последующих обострений, как правило, связано с нарушением

механизмов противoinфекционной защиты и с активацией условно-патогенной флоры [12].

Следует отметить, что процессы воспаления и иммунитета очень тесно связаны, а в настоящее время воспалительная и иммунная реакции рассматриваются как единое целое, поэтому терапия кандидозных, особенно рецидивирующих и смешанных, воспалительных процессов должна быть комплексной и помимо антимикотических и антибактериальных препаратов включать в себя лекарственные средства, влияющие на иммунитет.

В настоящее время существуют многочисленные иммуномодулирующие препараты как естественного, так и искусственного происхождения. Накопленный годами опыт и применение новых наукоемких технологий в этой области расширяют возможности практического врача в использовании на практике, в частности, рекомбинантных эндогенных цитокинов, обладающих оптимальным лечебно-профилактическим потенциалом с минимальными побочными эффектами [4, 18].

Лечение, направленное на поддержание и восстановление иммунного «благополучия», должно исходить из общих принципов иммунотерапии, а именно: наличие у данного препарата иммуномодулирующего или иммуностимулирующего свойства, клинически доказанная высокая эффективность, безопасность, отсутствие привыкания, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов, что особенно актуально, когда речь идет о женщинах из уязвимых групп риска по коморбидной патологии или готовящихся к реализации репродуктивной функции, беременности.

В схему современной комплексной, этиопатогенетически обоснованной комбинированной терапии хронических инфекций генитального тракта входит иммунозаместительная и стимулирующая терапия [7].

Иммуномодуляторы – это лекарственные средства, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Иммуномодулирующие препараты не влияют на нормальные показатели иммунитета, они оказывают воздействие только на измененный иммунитет, понижая повышенные и повышая пониженные показатели иммунной системы. Выделяют иммуномодулирующие препараты с преимущественным эффектом на моноциты/макрофаги, В-, Т- и НК-клетки. По происхождению иммуномодуляторы делятся на экзогенные (как правило, микробные препараты), эндогенные (иммунорегуляторные пептиды и цитокины) и синтетические.

К таким иммуностимуляторам с большим, многолетним опытом безопасного и эффективного применения можно отнести современный препарат Гроприносин, в котором 1 таблетка содержит инозина пранобекса (комплекса инозина и соли (пранобекса) 1:3) 500 мг, и Гроприносин Форте 1000 мг.

Инозин пранобекс состоит из 2 компонентов. Первый (активный) компонент – это инозин, метаболит пурина. Пурины обладают мощными иммуномодулирующими свойствами и являются одними из основополагающих веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности клеток. Пурины постоянно присутствуют в организме, принимают участие во многих жизненно важных физиологических процессах в ядре клеток.

Нуклеозид аденозин, наиболее известный представитель веществ этого класса, влияет на все аспекты нормального функционирования иммунной системы человека. Инозин является метаболитом аденозина, обладает аналогичными предшественнику

свойствами, включая противовоспалительный эффект при эндотоксическом и септическом шоке. Он ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли и интерлейкина.

Инозин также ингибирует продукцию радикалов супероксида стимулированными нейтрофилами. Отличительной клинико-фармакологической чертой инозина и его метаболизма является высокая усваиваемость – более 90%, а полная элиминация инозина и его метаболита (мочевой кислоты) из организма происходит в течение 48 часов, что исключает его кумуляцию в организме.

Второй (вспомогательный) компонент препарата Гроприносин повышает доступность инозина для лимфоцитов.

Фармакологические эффекты Гроприносина:

- блокирует размножение ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения;
- препятствует использованию рибосомального РНК клеток для воспроизводства вирусов;
- стимулирует активность моноцитов и макрофагов как в отношении хемотаксиса и фагоцитоза, так и в отношении процессинга и презентации антигена;
- усиливает продукцию интерлейкина-1;
- стимулирует пролиферацию лимфоцитов (ускоряет дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, стимулирует индуцированную митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов);
- увеличивает суммарное число и повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, стимулирует образование лимфокинов, усиливает продукцию интерлейкина-2 и интерферона, нормализует соотношение CD4/CD8;
- стимулирует активность естественных киллеров (NK-клеток);
- повышает способность клеток реагировать на лимфокины и хемотаксические факторы.

Инозин пранобекс активирует пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров, уравнивает баланс клеточного и гуморального звена в иммунной системе, что особенно важно при лечении заболеваний, в которых имеется вовлеченность и нарушение процессов устойчивости местного, локального иммунитета, оказывает выраженное корригирующее влияние на показатели иммунного и оксидантного статуса.

■ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Препарат рекомендуется назначать в комплексной терапии по 1000 мг (2 таблетки Гроприносина или 1 таблетка Гроприносина Форте) 3 раза в день для лечения острого состояния. При рецидивирующих процессах – по 1000 мг 3 раза в день в комбинации с антимикотиками или препаратами широкого спектра действия в течение 28 дней, т. е. продолжать и после окончания лечения антимикотическими препаратами, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 месяц в качестве монотерапии для предотвращения рецидивов. При хронических процессах целесообразно назначать по 1000 мг 3 раза в день в течение 10 дней и проводить 2–3 аналогичных курса с интервалом в 10–14 дней.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетний накопленный опыт использования инозина пранобекса в лечении вирусных поражений гениталий (ВПЧ, вируса герпеса и др.), опыт применения его в детской практике свидетельствует о хорошей переносимости Гроприносина у пациентов всех возрастных групп с отсутствием побочных эффектов и о прекрасной совместимости с другими методами лечения. Это позволяет применять препарат Гроприносин в комплексе лечебных мероприятий при хронических и осложненных генитальных инфекциях.

Поскольку кандидозная инфекция, особенно хроническая, является мощнейшим фактором и предиктором нарушения местного иммунитета и приводит к формированию длительно существующих кандидозно-бактериально-вирусных комплексов, именно включение иммуномодулирующих препаратов, в частности инозина пранобекса, позволит существенно снизить частоту основных клинических проявлений и рецидивов, а также восстановить генеративную функцию и подготовить женщину к долгожданной беременности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214(1):15–21.
2. Jaeger M., Plantinga T.S., Joosten L.A., et al. Genetic basis for recurrent vulvo-vaginal candidiasis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013;15(2):136–142.
3. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007;369(9577):1961–1971.
4. Farhan M.A., Moharram A.M., Salah T., et al. Types of yeasts that cause vulvovaginal candidiasis in chronic users of corticosteroids. *Med. Mycol.* 2018. [Epub ahead of print].
5. Serov V.N. The problem of vulvovaginal candidiasis in gynecological practice. *RMZh.* 2014;22(6):418–422. (In Russian)]
6. Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. (2010) *Vulvovaginal candidiasis: clinical presentation, diagnostics, principles of therapy.* Moscow: GEOTAR-Media. (In Russian)
7. Jeanmonod R., Jeanmonod D. (2019) *Vaginal candidiasis (vulvovaginal candidiasis).* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
8. Pogosyan Sh.M., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E., et al. The role of genotypic features in the development of recurrent vulvovaginal candidiasis and therapy tactics. *Medical Council.* 2017;13:172–179. (In Russian)
9. Mendling W., Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society. *Mycoses.* 2012;55.
10. Leli C., Mencacci A., Meucci M., et al. Association of pregnancy and Candida vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Minerva Ginecol.* 2013;65(3):303–309.
11. Khashukoeva A.Z., Leonova E.I. Innovative technologies in diagnostics and monitoring of inflammatory diseases of the pelvic organs. *9th Russian scientific forum "Mother and Child".* Moscow. 2007:555–6. (In Russian)
12. Yaglov V.V. Inflammatory diseases of organs. *Gynecology.* 2006;8(4):8–15. (In Russian)
13. Banikarim C., Chacko M.R. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16(3):305–9.
14. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR.* 2002;(RR–6):48–52.
15. Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit. Rev. Microbiol.* 2011;37(3):250–261.
16. Federal clinical guidelines for the management of patients with urogenital candidiasis. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;4 Appendix:50–56. (In Russian)
17. Buchta V., Spaček J. Pitfalls of the current laboratory diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* 2011;17(5):158–163.
18. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. Vulvovaginal candidiasis: a modern view of the problem. *RMJ. Mother and Child.* 2017;25(26):1965–1970. (In Russian)