

# Актуальные проблемы кандидоза (размышления миколога-дерматовенеролога – по данным литературы и собственных исследований)

Федотов В. П.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины»

## АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ КАНДИДОЗУ (РОЗДУМИ МІКОЛОГА-ДЕРМАТОВЕНЕ- РОЛОГА – ЗА ДАНИМИ ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Федотов В. П.

Розглянуто загальне розуміння кандидозу як проблеми медичної мікології. Приведені дані про історію вивчення проблеми, збудника, епідеміологію та патогенез цього мікозу, імунологію кандидозної інфекції, діагностику і лікування кандидозу, видову чутливість дріжджів до мебетизолу, нітроксоліну і Бішофіту в мікробіологічному експерименті, експериментальні дослідження протикандидозної активності супозиторієв з мебетизолом, нітроксоліном і Бішофітом у дослідах *in vivo*, досвід місцевого лікування уrogenітального кандидозу супозиторіями з нітроксоліном.

## ACTUAL PROBLEMS OF CANDIDOSIS (REFLECTIONS OF MYCOLOGIST-DERMA- TOVENEREOLOGIST RELYING ON DATA OF LITERATURE AND OWN RESEARCHES) Fedotov V. P.

The common understanding of candidosis as a problem of medical mycology is considered. Information about history of this problem study, the pathogen, epidemiology and pathogenesis of this mycosis, immunology of candidal infection, diagnostics and treatment of candidosis, specific sensibility of the yeasts to mebetizol, Nitroxoline and Bishofit in the microbiological experiment, experimental researches of anticandidal activity of suppositories with mebetizol, Nitroxoline and Bishofit in the experiments *in vivo*, experience of local treatment of urogenital candidosis by suppositories with Nitroxoline has been presented.

### Оглавление

Введение.....	
1 Краткий исторический экскурс.....	
2 Общее понимание кандидоза как проблемы медицинской микологии.....	
3 Возбудитель микоза и эпидемиология.....	
4 Распространенность и патогенез кандидоза. Имунология кандидозной инфекции.....	
5 Диагностика кандидоза.....	
6 Лечение кандидоза.....	

7 Видовая чувствительность дрожжеподобных грибов к мебетизолу, нитроксолину и Бишофиту в микробиологическом эксперименте.....	
8 Экспериментальные исследования противокандидозной активности суппозиториев, содержащих мебетизол, нитроксолин и Бишофит в опытах <i>in vivo</i> .....	
9 Опыт местного лечения уrogenетального кандидоза суппозиторіями с нитроксоліном.....	
Литература.....	

### Введение

Кандидоз, по общепринятой терминологии, (а не кандидамикоз, кандидозы, бластомикоз и пр.) является одной из актуальных проблем медицинской микологии, прежде всего из-за широкой распространенности, сложности диагностики и патогенеза, а также подхода к терапии и профилактике. Этот диагноз в последние годы стал чрезвычайно «модным», особенно в

медицинской среде. Многие «пытаются заболеть» этим инфекционным процессом, в целом оставаясь здоровыми, а неправильная и неадекватная диагностики из-за непонимания обнаружения этой условно-патогенной флоры порождают психически больных среди практически здоровых людей. Все это объясняется тем, что *Candida* – это нормальная флора организма,

которая создает «микробный пейзаж» кожи и слизистых оболочек. И обнаружение этих грибов микроскопически и даже культурально не позволяет устанавливать диагноз «кандидоз». К сожалению, этой проблемой стали активно заниматься врачи других смежных специальностей (терапевты, пульмонологи, ЛОР-врачи, гастроэнтерологи и др.), которые недостаточно четко представляют себе механизмы развития этого микоза. Поэтому нередко в литературе можно встретить описание кандидоза легких, кишечника, ЛОР-органов лишь на основании спорной клинической картины и результатов микроскопического и культурального анализов по выяв-

лению *Candida*. Тем более, вызывает удивление успешная терапия, например, кандидоза легких, с использованием нистатина, леворина, которые не всасываются в желудочно-кишечном тракте.

Из-за подобных исследований больных и неправильной трактовки этой оппортунистической инфекции врачами появилось много «кандидафобов» (которым требуется не противогрибковая терапия, а наблюдение и лечение у врача-психиатра). В связи с чем, мы попытались дать в данном обзоре правильное современное понимание этой проблемы, особенно механизмов развития заболевания, методов диагностики, терапии.

### 1 Краткий исторический экскурс

Работы многочисленных ученых по проблеме кандидоза, начиная с Гиппократ (460 г до н. е.) и до начала XX века, посвящены преимущественно описанию кандидозного стоматита-молочницы, особенно у детей.

Анализируя данные литературы, А. О. Гиршфельд (1859) предложил рассматривать в истории учения о молочнице четыре периода:

- в первом периоде предположительно установлена классовая сущность и заразительность «*Ulceras*» молочницы (*Cels, Herclius* и др., 1554);

- во втором периоде описаны её симптомы, и молочница дифференцирована от других заболеваний ротовой полости (*Ruff, Keteller, Nelly*, 1752);

- в третьем периоде подмечено отягощающее её влияние на течение интеркуррентных заболеваний, вплоть до летальных исходов (*Wimpers, Devilliers, Heubuer, Billard*, 1786-1827);

- в четвертом периоде *Vogel* (1841-1848) выделил и описал возбудителя заболевания, отделил его от «чужеродных» растений, найденных на теле человека, а *Robin* дал ему название *Oidium albicans*.

Ещё за 60 лет до открытия грибковой сущности молочницы Н. М. Амбодик (1784) описал клинику и высказал созвучный современным представлениям взгляд на молочницу как на заболевание всего организма.

И. Михайлов (1862) представил интересные данные о патогенезе и лечении, а В. В. Сутигин (1869), М. А. Лазаревич (1870), Н. А. Сочава (1870) и др. описали клинику влажностного кандидоза, подчеркнув сходство его возбудителей с возбудителями молочницы полости рта.

Н. Сорокиным (1882), Л. П. Коршем (1901) изучены патогенные свойства грибов рода *Candida*, а А. А. Боголепов (1909) подчеркнул

усиление паразитарной активности дрожжеподобных грибов и туберкулезных бактерий при сочетанных поражениях и один из первых предположил возможность передачи дрожжеподобных грибов новорожденным во время родов от матерей с влажностным кандиданосительством.

Первые сообщения о кандидозе кожи и её придатков относятся к началу XX века.

*Dabreuil* и *Jouliu* (1922) установили этиологическую роль грибов при интертриго, а *Beck* (1910) и *Ibrahim* (1911) описали поражения кожи ягодиц и паховобедренных складок у детей под названием «Микотической эритемы новорожденных», где возбудителем являются дрожжеподобные грибы. В 1914 г. почти одновременно *Hudelo* и *Montlaur*, в 1923 г. *Petges*, в 1929 г. *Gougerot* и *Cance*, а в 1952 г. В. С. Бело-стоцкая и В. И. Самцов, представив описание кандидоза различных кожных складок, подчеркнули их характерные симптомы: четкость границ, фестончатость краев и отсевы мелких эрозий по периферии основных очагов.

А. И. Поспелов (1905), С. А. Богров (1906), *Finnerud* (1929) установили дрожжевую природу заед – поражений углов рта, их эпидемический характер, а Я. А. Меркин (1941) описал кандидозный хейлит.

Ещё в 1935 г. П. Н. Кашкин и О. Н. Подвысоцкая подчеркивали осложняющее влияние дрожжеподобных грибов рода *Candida* при экземе у детей.

И. Ф. Земцов (1906) и *Dubendoif* (1904), описав онихии и паронихии, уточнили значение дрожжеподобных грибов рода *Candida* при этих поражениях.

На протяжении XIX и первой половины XX века накоплены обширные материалы, охваты-

вающие описания кандидоза почти всех внутренних органов:

- эзофагиты и энтероколиты наблюдали *Berg* (1848), *Virchow* (1854) и др.;

- бронхиты – *Lalut* (1827), *Parrot* (1870), *Heller* (1895);

- нефрозонофриты – *Schmorl* (1890).

В большинстве своем диагностируемые лишь посмертно, эти поражения описывались как экзквизитные находки. Однако уже тогда многие авторы обратили внимание на то, что непосредственной причиной смерти у ряда описанных больных являлся кандидоз.

В дело изучения роли дрожжеподобных грибов рода *Candida* при поражении наружных покровов человека, а также кандидозов как профессиональных заболеваний большой вклад внесен отечественными микологами (Г. А. Радовицкий, 1939; А. М. Ариевич с соавт., 1941-1949; И. А. Хатридзе, 1947).

Ленинградской школой микологов – А. А. Кондратьевой (1941-1962), И. Э. Школьниковым (1949), Б. В. Соколовым (1950), Б. В. Глуховцевым (1950), Ф. Г. Марченковой (1958), Н. П. Елиновым (1961), Т. М. Кокушиной (1962), Н. А. Заикиной (1962) и Н. А. Силуяновой (1963) раскрыт смысл тонких морфолого-биологических, антигенных и биохимических свойств дрожжеподобных организмов, выделенных первично и адаптированных в эксперименте, а также штаммов, изолированных от больных.

Начиная с 1950 г. внимание клиницистов различных профилей привлекает всё возрастающее количество случаев поверхностного и висцерального кандидоза. Большинство авторов связывают это с широким внедрением и нерациональным применением антибиотиков, а некоторые – и кортикостероидных гормонов, их стимулирующим влиянием на грибы рода *Candida*, авитаминозом, подавлением иммуногенеза, состоянием дисбактериоза, развивающегося при их использовании.

Кандидозные осложнения антибиотической терапии, их патогенез изучены П. Н. Кашкиным (1952-1958), А. М. Ариевичем (1965) и их учениками.

## 2 Общее понимание кандидоза как проблемы медицинской микологии

Кандидоз является актуальной междисциплинарной проблемой; его изучение проведено нами в двух докторских и шести кандидатских диссертациях. Кандидоз – патологический процесс, основу которого составляет избыточный рост

Е. Я. Мороз (1962) выяснила своеобразие кандидоза новорожденных и детей различных возрастов и разработала комплекс профилактических мероприятий в родильных домах, детских больницах.

Патоморфология кандидозов у детей и взрослых, а также у экспериментальных животных описана в работах Л. М. Крылова (1960), А. В. Цинзерлинга (1964), О. К. Хмельницкого (1960-1963).

*Gracianstay* и *Delaporte* (1956), *Tsuchiya et al* (1960) и другие зарубежные исследователи также осветили различные стороны проблемы кандидозов на современном уровне.

Таким образом, выяснено, что кандидоз – давно и хорошо известное заболевание – приобрел не только новые патогенетические черты, но и некоторое клиническое своеобразие, выяснение которых ещё продолжается.

Анализируя с современных позиций данные литературы о кандидозе в целом, нам представляется целесообразным в истории развития учения о нем различать три основных этапа:

- 1-й этап – догрибковый, от Гиппократ (460 г. до н. е.) до *Langenbeck* (1839 г. н. е.); он характеризуется накоплением материалов по клинической диагностике молочницы, большей частью у детей;

- 2-й этап – от *Vogel* (1841) до 50-х гг. XX в.; он характеризуется открытием грибов рода *Candida*, которые подверглись широкому изучению, а также утверждению их этиологического значения при различных формах кандидоза кожи, слизистых оболочек и внутренних органов;

- 3-й этап – со второй половины XX века, для которого характерно возросшее внимание различных исследователей к кандидозу, который развиваются наиболее часто как осложнение антибиотической терапии. В этот период началось и осуществляется углубленное и всестороннее исследование биологических, биохимических и антигенных свойств дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также изучение эпидемиологии, патогенеза, создание рациональной классификации, изыскание методов лечения и предупреждения кандидоза.

*Candida*: первично – в желудочно-кишечном тракте и вторично – в других областях (на слизистых оболочках гениталий, ротовой полости, органов дыхания в паренхиматозных органах). Поражение мочеполового тракта является одним

из наиболее часто встречающихся проявлений кандидоза. Вопрос о значении полового пути передачи урогенитального кандидоза на сегодняшний день окончательно не решен.

Кандидоз вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*, в 90 % случаев – *Candida albicans*. Они относятся к анаскопоровым грибам и, в отличие от истинных дрожжей, не образуют плодовых сумок и спор. Эти грибы включают 134 вида, из которых немногим более десяти считаются патогенными для человека.

Дрожжеподобные грибы представляют собой одноклеточные организмы овальной, овально вытянутой и грушевидной формы. Они содержат цитоплазму с хондриосомами, компактное ядро, вакуоль, метакроматин и другие включения. Клетки окружены оболочкой, более тонкой у молодых и толстой – у зрелых культур. Размеры клеток колеблются от 1,5 до 20 мкм.

Единственной формой размножения грибов рода *Candida* является почкование.

Наиболее частые возбудители кандидоза человека:

- *Candida albicans*;
- *Candida glabrata*;
- *Candida tropicalis*;
- *Candida krusei*;
- *Candida guilliermondii*.

Грибы, выделенные от больных кандидозом, в отличие от таковых при кандиданосительстве, обладают:

- свойством некротизировать дерму животных;
- высокой способностью прикрепляться к клеткам эпителия;
- свойством гемолизировать эритроциты кролика.

Органом агрессии дрожжеподобного гриба является высокоспециализированный органоид – так наз. перфоративный орган: бластоспора удлиняется, в зоне перфорации клеток организма хозяина происходит истончение стенки гриба и перемещение в этот участок секреторных гранул и везикул пластинчатого комплекса. К факторам агрессии относятся:

- эндотоксин;
- некоторые протеолитические и липолитические ферменты;
- адгезины, обуславливающие адгезию к эпителию;
- олигосахариды клеточной стенки, ингибирующие клеточные иммунные реакции.

В ходе инвазии бластоспоры дрожжеподобных грибов трансформируются в псевдомице-

лий. Установлено как внеклеточное, так и внутриклеточное расположение грибов, их способность размножаться в эпителиальных клетках макроорганизма. Проникая внутрь эпителиальной клетки, *Candida* паразитирует в ее цитоплазме, используя вещества клетки-хозяина для своего развития. Псевдомицелий гриба может прорасти вплоть до ядра клетки, вызывая раздражение цитоплазмы и разрушение ядра. Глубина внедрения грибов в ткани различна: от только поверхностных эпителиальных клеток (при кандидозе слизистой оболочки полости рта) до промежуточных и базальных клеток эпителиального слоя (кандидозный кольпит у женщин). Но даже при поверхностном кандидозе в роговом слое наблюдается деструкция тканей в виде разрыхления, а в щелях между роговыми пластинами имеются скопления бластоспор и даже псевдомицелиальные клетки.

Длительно персистируя внутри эпителиальной клетки и даже размножаясь в ней, окруженные плотной мукополисахаридной микрокапсулой грибы рода *Candida* в определенной степени защищены от воздействия лекарственных препаратов.

При хронических формах кандидоза на мукополисахаридной микрокапсуле абсорбируются белки организма хозяина. Толщина внешнего покрытия в 3-4 раза превосходит толщину клеточной стенки дрожжеподобного гриба рода *Candida*, что может делать эту клетку микроорганизма «неузнаваемой» для фагоцитов, а в случае фагоцитоза – предохранять ее от внутриклеточного переваривания. Это, а также отсутствие выброса нейтрофилами (в ответ на появление в крови дрожжеподобных грибов) специальных гранул, содержащих протеолитические ферменты, указывает на торможение неспецифических защитных иммунных механизмов. И хотя макроорганизм «знает», как бороться с грибами, и эти механизмы отработаны в процессе эволюции, но активное размножение грибов, которому способствуют как экзо-, так и эндогенные факторы, приводит к возникновению кандидоза.

Эпидемиология кандидоза довольно сложная, поскольку грибы рода *Candida* широко распространены в природе. Но самое главное – в том, что они находятся в организме здорового человека постоянно: буквально с первых часов жизни они заселяются и постоянно обнаруживаются на коже, в половых органах, бронхиальном секрете, конъюнктивальной мешке, полости рта, кишечнике. Они участвуют в создании

«микробного пейзажа» кожи, но количество их при этом незначительное. В этой связи существенно осложняется диагностика.

К способствующим факторам возникновения кандидоза, на наш взгляд, следует отнести следующие:

- возрастные факторы;
- «истощающие» заболевания (алкоголизм, ожоги, стрессы, цирроз печени, анемия, дисбиоз и др.);
- состояние после пересадки органов и тканей;
- хирургические вмешательства, травмы, переломы;
- нарушение обменных процессов, особенно углеводного;
- вирусные, бактериальные и протозойные инфекции, туберкулёз (микст-инфекции);
- злокачественные новообразования;
- эндокринопатии;
- «физиологические» иммунодефицитные состояния, включая беременность;
- СПИД;
- терапию иммуносупрессорами, глюкокортикоидами;
- длительный, бесконтрольный пероральный приём антибиотиков широкого спектра действия;
- оральную контрацепцию;
- генетическую предрасположенность (Рисс-противокандидозный фактор).

Особую роль в возникновении кандидоза играют иммунные сдвиги, в частности, иммунодефициты.

Как известно, в ряде исследований, а также по данным наших работ накоплен значительный экспериментальный материал, свидетельствующий о том, что источником системного кандидоза является *C. albicans*, локализованная в кишечном биотопе. Первым этапом кандидоза, как инфекционного процесса, служит адгезия к эпителиоцитам; затем происходит инвазия и проникновение за пределы базальной мембраны. Этим проявлениям микробной агрессии макроскопически соответствуют эрозивно-язвенные дефекты стенки кишечника, трещины, мембранные наложения.

При прогрессирующей инвазии возможно развитие лимфо-гематогенной диссеминации грибов и развитие системного кандидоза с поражением слизистых оболочек других органов, генерализованного кандидоза с поражением висцеральных органов.

В экспериментальной модели на животных, перорально инфицированных *C. albicans* в

условиях иммуносупрессии, показано первоначальное возникновение эрозий и язв на слизистой оболочке подвздошной кишки и дальнейшая диссеминация. При диссеминированных формах кандидоза в лимфатических узлах обнаруживаются многоядерные клетки, содержащие грибы, что, вероятно, отражает феномен незавершенного фагоцитоза. Клинически эта инфекция проявляется в виде:

- орофарингеального кандидоза (хейлит, стоматит, гингивит, глоссит, фарингит);
- кандидоза желудочно-кишечного тракта;
- уретрита, баланопостита;
- интертриго;
- паронихии;
- онихомикоза;
- вульвовагинита.

У 75 % женщин на протяжении жизни регистрируется, по меньшей мере, один эпизод генитального кандидоза. Бессимптомное носительство *Candida* характерно для 15-20 % молодых небеременных женщин и женщин в пременопаузе. Эпизоды острого кандидозного вульвовагинита обычно излечиваются. В то же время у некоторых женщин по указанным выше причинам возникают частые рецидивы заболевания или формируется хроническое течение.

Диагноз рецидивирующего кандидозного вульвовагинита ставят в тех случаях, когда на протяжении 12 месяцев регистрируется 4 эпизода кандидоза.

Характерным проявлением урогенитального кандидоза у женщин на слизистых является образование резко ограниченных, серо-белых, небольших размеров, как бы вкрапленных в слизистую оболочку вульвы и влагалища очагов поражения. Выделения могут быть серозными, хлопьевидными, творожистыми или густыми, сливкообразными. У мужчин урогенитальный кандидоз проявляется в виде уретрита, баланита или баланопостита, характеризующегося эритематозными очагами с беловато-серым налетом. Отмечаются субъективные ощущения в виде зуда, жжения, болезненности в области поражения и при мочеиспускании.

Надо обращать внимание и на другие очаги кандидоза на коже и слизистых оболочках.

**Диагностика кандидоза** представляет собой довольно сложную проблему, поскольку дрожжеподобные грибы являются нормальной микрофлорой организма и обнаружение грибов при отсутствии симптомов не является показанием к назначению лечения. Необходимо про-

водить комплексное обследование, учитывая при этом ряд факторов:

- наличие клинических проявлений кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- микроскопия отделяемого с окраской по Грамму или нативных мазков с обнаружением при кандидозе большого количества псевдомицелия и почкующихся форм гриба;
- посев отделяемого на среду Сабуро и подсчет КОЕ (колониеобразующих единиц); при кандидозе КОЕ должно быть более  $10^3$ /мл;
- определение вида гриба по характеру колоний, типам роста (филаментация на картофельном агаре и ферментативная активность на сахарах – глюкозе, мальтозе, лактозе, сахарозе, галактозе);
- обнаружение клеток *Candida* в органах, где их в норме не бывает, в частности, в крови, в легких, в спинномозговой жидкости, в тканях, в моче, стерильно взятой катетером;
- наличие положительных клеточных и гуморальных иммунологических реакций, кожных тестов с кандидо-антигеном;
- обнаружение *Candida* в ткани с помощью биопсии с соответствующей специфической тканевой реакцией при окраске по Хочкису – Мак-Манусу;
- заражение животных (заражают внутрибрюшинно белых мышей с последующим развитием перитонита и обязательным получением ретрокультуры).

**Лечение кандидоза** должно проводиться комплексно; особенно важно правильно объяснить больному суть заболевания или его отсутствие из-за возможности развития тяжелой психической патологии – кандидофобии.

Острый уrogenитальный кандидоз мы устраняем с помощью местного лечения с использованием:

- свечей и крема Пимафуцина, Клиона-Д;
- вагинальных шариков и крема Травоген и Гинотравоген;
- клотримазола в виде вагинальных таблеток, крема, мази;
- свечей Гино-Дактарина, Гино-Певарила, Тержинана и др.

Определенные сложности возникают в терапии хронического (рецидивирующего) уrogenитального кандидоза. Необходимо тщательное обследование пациента, консультации смежных специалистов для выяснения причин, способствующих развитию кандидоза.

Чрезвычайно важно устранение и лечение

сопутствующей патологии. Применение общеукрепляющих препаратов (кровь и препараты крови, препараты кальция, фосфора, биостимуляторы, адаптогены и др.) позволяет довольно успешно бороться с заболеванием.

Важное место в комплексном лечении занимают иммуномодуляторы, которые назначаются, по опыту нашей кафедры, дифференцированно (Циклоферон, Протефлазид, Тиотриазолин, нуклеинат натрия, Рибоксин, Спленин и др.).

Рекомендуется назначать, помимо местных средств, системные антимикотики: Дифлюкан, итраконазол в общепринятых дозировках.

Совместно с кафедрой технологии лекарств (зав. кафедрой проф. В. А. Головкин) была выполнена докторская диссертация В. В. Гладышева, посвященная разработке и созданию мягких лекарственных форм антимикотического действия.

На основании целенаправленного регулирования фармацевтических факторов разработаны прописи суппозиториев противокандидозного действия с некоторыми производными дитиокарбаминовой кислоты и 8-оксихинолина, обладающие высокой эффективностью, биологической доступностью и стабильностью. Разработаны составы и технология изготовления экстенпоральных лекарственных форм:

- суппозитории «Бетизоль»;
- суппозитории с нитроксилином и др.

Нами совместно с кафедрой технологии лекарств разработан и внедрен утвержденный Фармакологическим комитетом Украины в 1991 г. мебетизол (2-меркаптобензотриазол), обладающий противокандидозной активностью. Было показано, что он не обладает местно-раздражающим и алергизирующим действием. На основании изучения острой и хронической токсичности была доказана безвредность мебетизола. Доказана незначительная связываемость мебетизола с белками плазмы и элементами крови. На основании биофармацевтических и физико-химических исследований Фармакологический комитет Украины рекомендовал разрешить медицинское применение и промышленный выпуск лекарственных форм с мебетизолом.

**Проблема рецидивов при уrogenитальном кандидозе** является весьма актуальной. Причиной рецидивов, на наш взгляд, является:

- сохранение предрасполагающих факторов (не устранены сопутствующие заболевания);
- источник инфекции (резервуар в желудочно-кишечном тракте) не ликвидирован.

Также причиной рецидива может быть от-

сутствие комплексного лечения, несоблюдение схемы лечения.

Существенный вклад в разрешение проблемы рецидивов кандидоза внесла докторская диссертация проф. А. Д. Дюдюна. Впервые отмечены электронно-микроскопические изменения возбудителя при рецидивах кандидоза. Так, клетки располагаются вблизи или на поверхности эпителиальных клеток; они электронноплотные, с осмофильной цитоплазмой, которая часто мимикрирует нуклеотид. Клетка покрыта цитоплазматической мембраной, под которой имеется периплазматический простор, увеличенный в результате дисбаланса осмотического давления микроорганизма.

Особый интерес представляют при рецидивах кандидоза уникальные находки поперечного деления клеток *Candida* (а не почкования, что характерно для них). При этом выявлены особенности состояния макроорганизма, особенно функции желудочно-кишечного тракта, иммунного статуса.

Всё это позволило разработать методы предупреждения рецидивов и рациональной терапии с применением как этиотропных, так и патогенетических препаратов и, особенно, разработанных нами лекарственных форм в виде суппозиторий и палочек для местного воздействия; по-

### 3 Возбудитель микоза и эпидемиология

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* – это условно патогенная с варибельной вирулентностью диморфина, аэробные, одноклеточные микроорганизмы, объединенные в гетерогенную группу дрожжей, стабилизировавшихся в гаплоидном состоянии, потерявших способность к спариванию, образующие половые споры и обладающие характерными анаморфическими признаками:

- клетки гриба округлой, эллипсоидной, цилиндрической, удлинённой, стрельчатой, треугольной или лунообразной формы;
- размножение путем голобластического (многополюсного) почкования;
- образование септических и псевдосептических гифов;
- наличие двухслойной аскомицетной клеточной стенки;
- отсутствие образования артроконидий и баллистоконидий;
- отсутствие продукции крахмалоподобных соединений;
- отрицательная «*Diazonium blue B*» реакция;
- отсутствие ксилозы, рамнозы и фукозы в

следнему компоненту комплексной терапии мы придаем особое значение. Таким образом:

- при изучении проблемы кандидоза мы подтвердили значительную частоту *C. albicans* как этиологического фактора, наличие органов агрессии у патогенных дрожжеподобных грибов;
- наши исследования позволили расширить представления о механизмах развития урогенитального кандидоза, роль макроорганизма, особенно – состояния его иммунного статуса;
- разработаны чёткие критерии диагностики кандидоза, а также методы адекватной комплексной дифференцированной терапии с использованием этиотропных препаратов;
- впервые разработаны местные средства в виде оригинальных лекарственных форм с использованием дитиокарбаминовой кислоты и 8-оксихинолина;
- впервые внедрен в местное лечение кандидоза новый препарат – мебетизол;
- существенное место в наших исследованиях уделено проблеме рецидивов при урогенитальном кандидозе: нами получены оригинальные данные о причинах рецидивов, как в отношении микроорганизмов, так и макроорганизма; предложены адекватные методы профилактики и лечения рецидивов кандидоза.

клеточных гидролизатах (*Weijman, Rodrigues de Miranda, 1988*).

Наиболее часто в клинических образцах патологического материала, выделенного от больных кандидозной инфекцией, выделяют *C. albicans var. stellatoidea (Robin) Berkhout (1923)* – 98 % случаев, хотя всё большее внимание привлекают такие виды, как *C. tropicalis*, *C. Krusei*, *C. Kefyr*, *C. Guilliermondii*; могут быть обусловлены *C. rugosa*. Распространённость кандидоза как моноинфекции слизистых оболочек показана в табл. 1.

Существует гипотеза о том, что основной причиной вирулентности *Candida Berkhout* является её генотипическая и фенотипическая нестабильность, характеризующаяся секрецией штаммоспецифических «факторов агрессии» («факторов проницаемости»):

- карбогидразы кислой вне- и внутриклеточной протеиназы;
- фосфолипазы;
- кислой фосфатазы;
- коагулазы;
- иммуносупрессивного глиотоксина ( $\alpha_2\beta\gamma$ -

Таблица 1 - Распространённость кандидоза как моноинфекции слизистых оболочек

Локализация патологического процесса	Частота обнаружения возбудителя, %				
	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Вульвит, вагинит, вульвовагинит, цервицит, уретрит, проктит	98,4	3,2	5,6-6,7	1,0-2,5	1,2-1,34
Слизистая оболочка верхних дыхательных путей	90	1,4-1,6	1,4-4,3	2,2-2,8	1,4-1,9
Слизистая оболочка полости рта, ЛОР-органы	95,3	2,1-2,8	1,9-3,8	3,2	1,3

кандидотоксина);

– гликопротеиновых и низкомолекулярных токсинов, –

которые способствуют адгезии и проникновению возбудителя в эпителиальные и эндотелиальные клетки, контаминации в ткани. При этом наступает локальный лизис клеточной стенки *C. albicans*, формирование выпячивания цитолеммы (феномен образования герминативной трубки – *RB*-фактор), синтезирующей её компоненты, и, таким образом, происходит трансформация дрожжевой фазы развития гриба в мицелиальную, характеризующаяся утратой ряда слоёв (теперь уже общей) клеточной стенки, наличием септ и общих антигенных детерминант, плотность которых у дрожжевых клеток значительно выше по сравнению с мицелием. Штаммы, не образующие ростовых трубок, авирулентны. К факторам вирулентности, персистенции и диссеминации возбудителя относятся также активация антилизоцимного признака у грибов рода *Candida Brekhout*, снижение «лизоцима хозяина» и ингибция взаимодействия клеток гриба с эпителием и эндотелием при помощи адгезинов и лиганд, идентифицированных на клетках млекопитающих и в матриксе.

Распространённость дрожжеподобных грибов рода *Candida Brekhout* носит убиквитарный характер. Наиболее часто в полосе с умеренным климатом встречается кандидозная инфекция, обусловленная *C. albicans*, в зоне тропического климата – *C. krusei*, *C. kefyr* (*pseudotropicalis*). Дрожжеподобные грибы являются комменсалами, формирующими нормальную аутофлору, сапрофитирующими на кожных покровах и слизистых 15-40 % здоровых людей, а у 80 % – на фоне какой-либо патологии в условиях длительной госпитализации. Но инвазивный микоз у них не развивается благодаря большому количеству защитных механизмов против грибковой инфекции. Защитные механизмы, не связанные с иммунной системой, включают барьеры в виде кожи и слизистых, а также конкурентные взаимодействия с нормальными бактериями, которые обеспечивают защиту от кандидоза и

других микозов посредством «соревнования» за пищу и, возможно, локальной продукции веществ с антифунгальной активностью. Само по себе разрушение барьеров, как и нарушение нормального биоценоза кишечника, крайне редко приводит к развитию системного микоза, но вызывает предпосылки для этого в виде локального избыточного накопления грибов в местах, где действие физиологических барьеров нарушено.

В соответствии с инфектологической классификацией, кандидоносительство может быть:

- транзитным (несколько дней);
- кратковременным (3-4 недели);
- длительным (до трех месяцев);
- хроническим (рецидивирующим и непрерывным).

Первые два вида клинически малозначимы, в то время как при длительном и хроническом кандидоносительстве в 87 % случаев дрожжеподобные грибы включаются в сложные взаимоотношения с микробами-ассоциантами, симбиотично образуя своеобразную экосистему, взаимопотенцируют патогенные свойства и существенно осложняют лечение. Вследствие повышенного содержания прогестерона в крови, частота кандидоносительства у женщин в третьем триместре беременности увеличивается до 86 % с максимальным значением в момент родоразрешения и резким снижением после. Риск развития кандидозного вульвовагинита возрастает при этом в 10-20 раз.

Некоторые авторы подчеркивают отсутствие четкой клинико-микробиологической грани между экзогенным сапрофитированием, паразитическим кандидоносительством, сопровождающимся неизменённой колонизационной резистентностью макроорганизма, и началом патологического процесса.

Прослеживается корреляционная взаимосвязь между частотой обнаружения грибов, их концентрацией в патологическом материале, индексом значимости и сезонными хроноритмами. Преобладание лабораторно-клинических проявлений патологического процесса отмеча-



ется в зимне-весенний период.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida Berkhout* выступают в роле активных аллергизирующих агентов. *C. albicans* выделяет иммунодоминантный антиген (*hsp 90*), который связывается с определёнными сывороточными белками, вызывая снижение их функциональной активности, осложняя течение аллергического ринита, а также бронхиальной астмы и других хронических неспецифических заболеваний лёгких. «Кандидареспираторный синдром» объединяет бронхиальную астму и кандидозную инфекцию респираторного тракта.

Продолжает расти частота кандидозных поражений слизистых системы органов пищеварения. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является основным эндогенным резервуаром, откуда происходит проникновение грибов в кровь (феномен транслокации) и гематогенная диссеминация. Кроме того, дрожжеподобные грибы обладают выраженным некротизирующим действием, что может привести к перфорации слизистой, перитониту и летальному исходу. Зафиксированы случаи «хирургического» кандидоза желудка, почки и мочевого пузыря с образованием фунгеобезоаров («шаров гриба»). Обладая

выраженной ферментативной активностью в отношении ряда углеводов, дрожжеподобные грибы могут вызвать бурное «опьянение» после массивного употребления сладостей. Сочетанные поражения различных отделов ЖКТ образуют «кандидагастроуденальный синдром» и «гепатолиенальный кандидоз».

Продолжают регистрироваться хронический генерализованный (лимфогранулематозный) кандидоз и кандидасепсис. Участились случаи детской смертности. Кандидоз как вторичный иммунодефицит является маркером СПИДа, на долю которого приходится 89 % микотических осложнений у ВИЧ-инфицированных.

Поэтому в последние десятилетия во всех экономически развитых странах мира урогениальный кандидоз рассматривают как болезнь современной цивилизации («болезнь от лечения»), являющуюся отражением динамического изменения этиологической структуры инфекционной патологии на фоне урбанизации общества, достижений научно-технического прогресса, широко-го бесконтрольного применения лекарственных средств, «экологических стрессов» и социально-экономических проблем, оказывающих отрицательное влияние на здоровье человека.

#### 4 Распространенность и патогенез кандидоза. Иммунология кандидозной инфекции

Кандидоз – микотическая инфекция, вызываемая условно-патогенными дрожжеподобными грибами рода *Candida*, насчитывающего 164 вида. В патологии человека этиологическую роль играет неограниченное число видов при резком доминировании *C. albicans*.

Высока частота носительства *Candida* у человека: на слизистой ротовой полости взрослых она составляет 40-50 %, на слизистой влагалища – 11 %, резко увеличиваясь в последней трети беременности до 25-30 %, а по другим данным – до 86 %. При этом частота кандидозного вульвовагинита у беременных в 10-20 раз выше, чем в контрольной группе.

Первичная колонизация макроорганизма происходит в родовых путях, чему способствует как увеличение частоты носительства *Candida* во влагалище беременных, так и наличие кандидозного вульвовагинита, что приводит к инфицированию 70-85 % новорожденных. Для предупреждения этого экзогенного пути инфицирования рекомендовано местное применение полиеновых или азоловых препаратов в конце беременности.

С возрастом частота колонизации макроор-

ганизма возрастает за счет контактно-бытового и алиментарного путей передачи гриба, обуславливая высокий процент носительства на слизистых ротовой полости, влагалища, кишечника (в толстом кишечнике – 80-100 %).

Рецепторные структуры *C. albicans* в основном представлены гликопротеинами. Объектом рецепции служат фибриноген, фибронектин, ламинин, коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса, богатые пролином основные белки слюны, а также акриловых зубных протезов. Как и для других микроорганизмов, в обеспечении адгезии *C. albicans* к эпителию большую роль играют гидрофобные взаимодействия, сила которых снижается под действием 5-флюороцитозина, кетоконазола и флюконазола.

Несмотря на различия в оценках степени адгезивности различных видов *Candida*, исследователи едины в том, что *C. albicans* в ряду изучавшихся видов обладает максимальной прилипающей способностью. Адгезивная активность других видов в порядке убывания выглядит следующим образом:

- *C. tropicalis*;
- *C. parapsilosis*;

- *C. pseudotropicalis* (*C. kefyr*);
- *C. guilliermondii*;
- *C. krusei*;

последний вид этого ряда уступает по данной активности *C. albicans* более, чем в 4 раза.

Плотность колонизации слизистых, выражающаяся в носительстве и не приводящая к заболеванию, обеспечивается конкурентным влиянием нормальной микрофлоры и быстрой обновляемостью эпителиальных покровов. Лимитирующее значение в пролиферации *Candida* имеет и гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), которая формируется к антигенам гриба у 60 % детей первого года жизни; этот показатель увеличивается с возрастом из-за возрастания частоты носительства и частых контактов с грибом. Не случайно антигены *Candida* используют для оценки *T*-клеточного звена иммунитета наряду с так наз. широко распространенными антигенами (красный трихофитон, вирусы кори, паротита).

Нормальная микрофлора конкурирует с *Candida* за рецепторы слизистых, источники питания, блокирует проникновение дрожжей через слизистый гель и угнетает их рост за счет продуцируемых летучих жирных кислот. Нерациональная терапия антибактериальными антибиотиками широкого спектра, приводящая к возникновению дисбиоза, в качестве патогенетического фактора развития инвазивного кандидоза известна достаточно давно. Последующие экспериментальные исследования уточнили роль отдельных антибиотиков, а также кортикостероидов и цитостатиков в приживлении и дальнейшей диссеминации *Candida* в организме животных.

Усиленная пролиферация гриба на слизистых при наличии патогенетических факторов приводит к развитию инвазивного кандидоза, т. к. *Candida*, особенно *C. albicans*, обладают ферментами агрессии. При разрушении клеток *C. albicans* выделяются 3 типа фосфолипаз с различным оптимумом активности (*pH* 3,6; 5,6; 8,6). Таким образом, жизнеспособные клетки гриба могут внедряться в ткани за счет погибших. В мембранах и клеточных стенках *C. albicans* содержатся фосфолипаза *A* и лизофосфолипаза, способные частично секретироваться за пределы клетки, но наибольшей активностью обладали внутриклеточные ферменты. Фосфолипазная активность выявлена у 79 % штаммов *C. albicans*; сведения об этой активности у других видов *Candida* противоречивы.

Протеолитическая активность обнаружена у 97 % штаммов *C. albicans*; сведения об этой активности у других видов противоречивы. Мутанты *C. albicans*, лишенные секретируемой протеиназы, обладают меньшей вирулентностью по сравнению с исходными штаммами; этот фермент обеспечивает повышенную устойчивость гриба к фунгицидному действию гранулоцитов.

С учетом оптимума активности при *pH* 3,2–4,0 и сохранении лишь ограниченной активности при *pH* 6,0, вряд ли возможно рассматривать протеазы *Candida* как факторы агрессии гриба. В настоящее время установлено, что протеиназы являются факторами агрессии у иммунодефицитных лиц, причем одна изоформа [*Sap* 2] секретируется постоянно, а 5 других синтезируются лишь в процессе инфекции.

Японские авторы описали кандитоксин, гликопротеиновый и 6 типов низкомолекулярных токсинов, однако их патогенетическое значение остается неясным. Противоречивы данные о кератинолитической активности *Candida*, хотя у наркоманов с диссеминированным кандидозом в биоптатах волос выявлена мицелиальная фаза *C. albicans*.

Патогенетическими факторами кандидоза являются:

- диабет;
- гипопаратиреоз;
- наследственный синдром – семейный юношеский гипопаратироидизм;
- гипoadренкортицизм;
- хронический кандидоз.

Описано сочетание первичного врожденного гипотирозидизма с хроническим кожно-слизистым кандидозом (ХКСК). К гормональным дисфункциям приводит систематическое использование контрацептивных средств (норэтинодрел, местранол), эстрогенный компонент которых приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови и секретах, следствием чего является рост как частоты носительства *Candida*, так и кандидоза влагалища.

У значительной части больных ХКСК отмечены различные дефекты *T*-системы. Наиболее частой аномалией является избирательный иммунодефицит, регистрируемый по результатам в/к пробы, РБТ и продукции *MJF* на антигены возбудителя. Результаты этих тестов не всегда совпадают: негативная в/к проба или сниженная продукция *MJF* могут сочетаться с выраженной РБТ, хотя другие авторы отмечают довольно

выраженную корреляцию между результатами этих реакций.

Дефект *T*-системы может выражаться в отсутствии ГЗТ не только к антигенам *Candida*, но и на широко распространенные антигены (вируса кори, паротита, красного трихофитона, стрептококков), а также отсутствием сенсibilизации к динитрохлорбензолу. Описаны случаи восстановления клеточных реакций после проведенного лечения антифунгальными препаратами, но вслед за периодом ремиссии неизбежно следовало обострение, что позволяет рассматривать иммунодефицит как первичный, а не динамический (вторичный), купируемый в процессе лечения. У части больных ХКСК не удалось выявить каких-либо дефектов в механизмах как *T*-клеточного, так и неспецифического иммунитета.

Контроль над плотностью колонизации наружных покровов *Candida*, по мнению многих исследователей, осуществляет *T*-система за счет развития ГЗТ. При проникновении гриба через эпителиальные покровы в систему защиты включаются антитела и нейтрофилы. Антитела подавляют дыхательную активность дрожжевой фазы возбудителя и препятствуют процессу трансформации дрожжей в нитчатую фазу. Однако покрытые антителами клетки гриба менее подвержены внутриклеточной гибели при фагоцитозе. Антитела и комплемент не оказывают литического действия на клеточную стенку *Candida*. В инфильтрате при хроническом гиперпластическом кандидозе доминировали *T*-лимфоциты (53,9 %), в меньшем количестве присутствовали макрофаги (14,2 %) и *B*-клетки (8,2 %), а в самом эпителии выявлены многочисленные нейтрофилы. Кандидоцидная активность моноцитов и нейтрофилов практически совпадает, но количественное преобладание последних обуславливает их решающую роль в фагоцитозе. По клиническим данным, чувствительность к генерализованному кандидозу возрастает при нейтро- или моноцитопении. У больных гемобластозами с развившейся нейтропенией местные поражения затем приобретают генерализованный характер.

Роль нейтрофилов в защите макроорганизма подтверждается клиническим эффектом их трансфузии больным с нейтропенией: 8 из 12 больных с нейтропенией и поверхностным кандидозом выжили после трансфузии нейтрофилов, которая большинству проводилась многократно.

Важная роль нейтрофилов в исключении

возможности диссеминации гриба подтверждена и на примере хронической гранулематозной болезни. При этой патологии не нарушена функция тимуса и *T*-системы; снижение резистентности к инфекциям, в том числе и микотическим (кандидоз, аспергиллез) связано с полным или частичным отсутствием в нейтрофилах НАДФН-оксидазы – ключевого фермента кислородозависимого механизма гибели фагоцитированных микроорганизмов.

Роль миелопероксидазы (МПО) в фунгицидном эффекте не однозначна для различных видов *Candida*: в дефицитных по МПО нейтрофилах гибель клеток *C. albicans* снижена почти в 5 раз, в то время как клетки *C. pseudotropicalis* (*C. kefyr*) одинаково эффективно погибали как в нормальных, так и в МПО-дефицитных нейтрофилах. Маннан *C. albicans* взаимодействует с МПО, вызывая дозозависимый эффект угнетения фунгицидной активности нейтрофилов, не влияя при этом на поглотительную способность.

Нитчатая фаза гриба в тканях подвергается разрушению за счет механизма поверхностного фагоцитоза.

Почти у 10 % мужчин, контактировавших с женщинами, страдающими кандидозом влагалища, развивался кандидозный баланопостит. Половой контакт женщин с мужчинами с такой патологией приводил к развитию у 80 % кандидозного вагинита.

Экзогенное заражение, кроме родовых путей, реализуется при любых повреждениях покровов (микротравмы, мацерации, язвенные и ожоговые поверхности). Около 12 % ран ожоговых больных оказались инфицированными микрофлорой с преобладанием *Candida*, у 5 % развился генерализованный кандидоз. При язве желудка гриб способен вегетировать как по краям язвы, так и внедряться в стенку желудка; частота кандидозных поражений варьирует от 18 до 36 %. Описаны десятки случаев кандидозного перитонита; при этом далеко не у всех больных отмечен патогенетический фон для данного осложнения (диабет, иммуносупрессия и т. д.). Использование катетеров для парентерального питания приводит к развитию гематогенного кандидоза; частота данного осложнения колеблется от нескольких процентов до 25 %. Источником поступления гриба является образование зоны некроза в месте введения катетера, в которой размножаются виды *Candida*, вегетирующие на коже. Некоторые виды способны размножаться на поверхности тефло-

новых и полиуретановых катетеров, формируя биопленку; этот ряд видов в порядке убывания пролиферативной активности выглядит следующим образом:

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

Многие авторы описали диссеминированный кандидоз у наркоманов; фактором инфицирования при этом служили не сами наркотики, а инъекционные шприцы.

У больных гемобластозами с развившейся нейтропенией локальные кандидозные поражения приобретают генерализованный характер.

Экзогенное заражение, ведущее к развитию генерализованного кандидоза, может осуществиться в процессе зондирования сосудов и полостей сердца, операций на сердце с использованием аппаратов экстракорпорального кровообращения, при трансплантации органов. При парентеральном проникновении в качестве этнологических факторов выступают, кроме *C. albicans*, виды *Candida*, преобладающие во внешней среде, – *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. При парентеральном внедрении гриба ГЗТ не оказывает защитного действия, а решающую роль в санации макроорганизма играют нейтрофилы.

Нейтрофильную инфильтрацию очагов воспаления обеспечивает комплемент-зависимый механизм. Маннан дрожжевой и мицелиальной фазы *C. albicans* в чистом виде угнетает хемотаксис нейтрофилов, но в присутствии свежей сыворотки активирует систему комплемента с образованием хемотаксически активных продуктов; при этом эффект маннана превосходил антикомплемментарную активность липополисахарида *E. coli*.

Доказан трансплацентарный путь заражения; прогноз заболевания зависит от срока беременности:

- при рождении ребенка после 36 недель кандидоз протекает в виде поверхностных поражений и легко купируется;
- при рождении в более ранние сроки заболевание принимает системный характер и сопровождается высокой летальностью.

Значительная часть женщин, у которых развился кандидоз плода, использовали длительное время внутриматочные контрацептивы.

У ВИЧ-серопозитивных лиц увеличена ча-

стота носительства *Candida* на слизистой ротовой полости (77,8 %); при этом у половины носителей в смывах выявлена мицелиальная форма гриба без каких-либо клинических проявлений кандидоза. Микотические поражения регистрируются у 58-81 % больных, развиваясь либо в продромальном, либо манифестном периоде ВИЧ-инфекции. В структуре микотических поражений на долю кандидоза приходится 80-90 %, а в 20 % вскрытий выявлен диссеминированный кандидоз.

Кандидозные поражения ротовой полости отмечены у 41-42 %, пищевода – у 9-18 %, кандидозный вагинит – у 25 %. По одним данным, оральная кандидозная инфекция отсутствовала у больных в латентной стадии ВИЧ-инфекции и выявлена у 35 % лиц со СПИД-связанным комплексом, а также у 54 % больных с манифестной формой СПИД. У большинства больных с оральной кандидозом соотношение  $CD4+/CD8+$  было ниже 0,5, и лишь у одного коэффициент превышал единицу. В противовес изложенному, имеются единичные сведения о развитии кандидоза ротовой полости у ВИЧ-инфицированных в серонегативном периоде.

Общепризнано, что кандидоз слизистых при невыясненном патогенезе является абсолютным показанием к исследованию на ВИЧ-инфицирование. Довольно высокая частота диссеминированного кандидоза (20 %), выявляемая при вскрытии умерших от СПИД, является, очевидно, следствием гематогенного распространения гриба в терминальной стадии заболевания.

Гликопротеин *C. albicans* обладает иммуносупрессорным действием, что служит дополнительным обоснованием необходимости антифунгальной терапии ВИЧ-инфицированных; но кандидоз у этих больных носит стойкий характер, требует длительного лечения и проявляет склонность к рецидивам. В этиологии кандидоза доминирует *C. albicans* (87 %), но выделяют также *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, в единичных случаях – *C. glabrata*; у некоторых больных при повторных исследованиях отмечена смена видового состава *Candida*.

Выявление в качестве этиологического фактора кандидоза *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. glabrata* обуславливает трудности терапии из-за повышенной устойчивости этих видов к антимикотикам.

## 5 Диагностика кандидоза

Диагностика урогенитального кандидоза базируется на клинических проявлениях патологического процесса и данных лабораторных исследований, представленных микробиологическим, иммунологическим, биохимическим и молекулярно-биологическим методами.

Наиболее доступным этапом микробиологического метода является цитологическое исследование патологического материала слизистых на светооптическом уровне (точность 5-87 %), не требующее специальных лабораторных условий. Проводится иммерсионная микроскопия нативного и окрашенного материала ориентировочными (метиленовый синий) и дифференциально-диагностическими (по Граму, Цилю–Нильсену, Романовскому–Гимзе) красителями. При остром процессе доминируют клеточные формы, при хроническом – скопления псевдомицелия; кандидоносительство характеризуют бластоспоры. Для скрининга течения и характера воспалительного процесса слизистых применяют метод кольпоскопии. С целью обнаружения грибов в тканях, биоптаты окрашивают по Хочкинсу, Мак-Манусу, Боголепову–Вейгерту, Гомори–Гроккоту, Шабадашу; замороженные срезы – гематоксилин-эозином или по Браун–Бренну в модификации Хмельницкого. В урогенитальных клиниках Великобритании используют методы «прямого мазка» и «липкой ленты», чувствительность которых превышает отечественные и составляет 12 и 65 %, соответственно.

Культуральная диагностика (информативность 95 %) позволяет видоидентифицировать возбудителя, охарактеризовать степень обсеменённости мишени ( $Lg$  КОЕ/мл), является методом выбора при контроле эффективности лечения. Метод требует условий специализированной бактериологической лаборатории, соблюдения правил забора и транспортировки материала, а также затрат времени. Культивирование проводят на кровяных и сывороточных средах, гидролизате дрожжей, пивном сусле, отварах из картофеля, моркови, риса, кукурузы, среде Сабуро, МПА и МПБ с добавлением глюкозы. Большое значение имеет применение гипертонической питательной среды для выявления вариабельных форм *C. albicans*. За рубежом широко применяется метод культуральной диагностики «Gold Standard». Диапазон температуры культивации – 20-37°C; pH – 5,8-6,8; време-

ни инкубации – 12 ч.-10 суток. В процессе роста псевдомицелий образует цепочкообразные псевдоконидии, в боковых местах ответвления которых отпочковываются бластоспоры, своеобразно образующие гломелуры и вертициллы (мутовки). В зависимости от морфологической картины нитчатой формы дрожжеподобных грибов, Ланжерон и Талис (1932) описали 5 типов филаментации *Candida Berkhout*:

- *mycotorula*;
- *mycotoruloides*;
- *Candida*;
- *mycocandida*;
- *blastodendrion*, –

что позволяет провести ориентировочную видоидентификацию.

Известно, что разные виды дрожжеподобных грибов рода *Candida Berkhout* проявляют неодинаковую тропность к тем или иным антимикотикам. Поэтому точная этиологическая диагностика на уровне вида возбудителя имеет большое практическое значение при подборе антифунгальных препаратов, текущей коррекции суточной и курсовой доз, методов введения, а также применения комбинированной специфической терапии.

Традиционно, для проведения первичной (*C. albicans* и *C. не albicans*) и вторичной видоидентификации исследуют ферментативную активность дрожжеподобных грибов в отношении углеводов «пёстрого ряда» Ланжерона и Герра (1938), учитывая образование кислоты и газа методом «поплавков». Е. И. Полищук и Н. В. Колтукова (1999) для построения зимограммы методом ферментации-ассимиляции предложили использовать расширенный углеводный ряд. Появление универсальных тест-систем:

- *Fungyscreen, Auxacolor Sanofi Diagnostics Pasteur (France)*;
- *Quantum Abbot, Minitex Yeast, Mycotub Becton Dickinson, Oricult-N (Finland)*;
- *API 20 CAUX, API 32 C-ATB (Bio Merieux)* и др., –

предоставляет возможность проведения научно обоснованного, дифференцированного подхода к этиопатогенетической терапии урогенитального кандидоза.

Недостаточность патогномичных симптомов для постановки диагноза висцеральных форм кандидоза, преобладание хронического течения урогенитального кандидоза, необходи-

мость дифференцировки кандидоносительства от инвазивного процесса, наличие в сыворотке крови здоровых людей антител к ряду антигенов *Candida Berkhout* вследствие широкого распространения последних в природе, – всё это является предпосылкой для определения иммунодоминантного антигена при создании стандартизированных иммунодиагностических препаратов и тест-систем. Вследствие недостаточности специфических и чувствительных антигенных препаратов, точность иммунодиагностики составляет 85 %. Серологические методы диагностики включают реакции:

- агглютинации (РА);
- непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ);
- связывания комплемента (РСК);
- двойной иммунодиффузии (РДД);
- непрямой гемагглютинации (РНГА),

а также радиоиммунологический и иммуноферментный анализы (РИА, ИФА), встречный и перекрёстный иммуноэлектрофорез (ВИЭФ, ПИЭФ). Важным тестом для дифференцировки ложно-положительных серологических реакций от истинно-положительных является исследование авидности антител и их специфичности к антигену. Вследствие отсутствия выработки стойкого иммунитета при кандидаинфекции, показатели иммунных сдвигов имеют, больше, лечебно-профилактическое значение, чем непосредственно верификационное.

У больных кандидаинфекцией присутствует избирательная ингибция клеточного и гуморального звеньев иммунитета. При хронических формах кандидоза кожи и слизистых оболочек (ХККС) наиболее частым и взаимосвязанным дефектом субклеточного уровня является модификация мембран *T*-лимфоцитов и нейтрофилов, проявляющаяся снижением экспрессии функционально значимых рецепторов, что приводит к неадекватному восприятию сигналов этими клетками и неполноценному иммунному реагированию. Для хронического кандидоза гениталий (ХКГ) компетентность этих клеток в основном сохранена, за исключением пролиферативного ответа на антиген *C. albicans* и киллерной активности нейтрофильных гранулоцитов, несостоятельность которых обусловлена постоянной активацией  $O_2$ -зависимых механизмов киллинга. Положительная замедленная аппликационная проба с ДНХБ у больных ХКГ свидетельствует об угнетении первичного иммунного ответа.

Повышение содержания низкоспецифиче-

ских и высокоавидных антител при урогенитальном кандидозе обусловлено поликлональной активацией *B*-лимфоцитов. Маннан и зимозан клеточной стенки *C. albicans* активируют систему комплемента по альтернативному пути. Сами клетки гриба резистентны к литическому эффекту комплемента, активируемому как по классическому, так и по альтернативному пути. В периоды обострения ХКГ, а также при ХККС отмечается повышение содержания ЦИК, *IgM*, *IgE*, низкий уровень *IgG* в сыворотке крови.

До настоящего времени с позиций концепции «биологической жидкости» содержимое слизистых урогенитального тракта практически не изучалось. Немногочисленные исследования свидетельствуют, что процесс образования влагалищного содержимого, состоящего из жидкостного и клеточного компонентов, слизи, трансудата, десквамированного эпителия, лейкоцитов и микроорганизмов, относительно постоянен и составляет  $(0,76 \pm 0,04)$  -  $(4,5 \pm 0,12)$  мл/сут. Патогенетически наиболее значимыми компонентами вагинального содержимого при урогенитальном кандидозе, по нашему мнению, являются ионы  $Fe^{3+}$  и глюкоза (концентрация 388,58 и 4,33 ммоль/л, соответственно), необходимые для ассимилятивных и герминативных процессов у грибов *Candida Berkhout*.

Совокупность белкового, углеводного, липидного, микроэлементного и ионного спектров «биологической жидкости» обеспечивает иммунологическую реактивность, первичную защиту от различных антигенных воздействий на уровне слизистых и подслизистых в виде локальной продукции антител и составляет местный иммунитет. Так, у женщин с острым кандидозным вульвовагинитом цервиковагинальные смывы характеризовались увеличением содержания протеинов, *sIgE*, *sIgG* при нормальном содержании *sIgA* или незначительном его снижении (при хроническом процессе). Даже незначительные нарушения местного клеточно-опосредованного иммунного ответа (КОИ) способствуют спонтанной трансформации бессимптомного кандидоносительства в симптоматический процесс и является predisposing фактором развития рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

В основе биохимического экспресс-метода газовой хроматографии масс-спектрометрии с одноионным мониторингом (*GCMS-SIM*) лежит детекция множества специфических маркеров – мономерных химических комплексов или ме-

таболитов возбудителя. Так, гептадеценвая кислота (17:1) является специфическим липидным компонентом, характерным только для *C. albicans*. Возможны детекция и количественная оценка родовидового состава беспрекультивационного патологического материала, содержащего до 35 различных микроорганизмов одновременно.

Полимеразная цепная реакция синтеза ДНК (точность 95-100 %) основана на принципе естественной репликации, позволяющей идентифицировать специфический участок молекулы ДНК гриба с последующей избирательной (направленной) амплификацией этого участка и выявлением доступными методами детек-

ции. Метод используют в случаях затруднённой рутинной диагностики для наблюдения за динамикой инфекционного процесса и контроля эффективности лечения. Высокую надёжность позволяют обеспечить специальные лабораторные условия и оборудование, жёстко стандартизированные тест-системы, техника исполнения, взаимосвязь с лечащим врачом.

Последовательный фингерпринтный зондовый анализ ДНК гриба характеризует варибельность генома на уровне подштаммов. Предполагают, что возникновение рецидивов урогенитального кандидоза связано с подштаммовой генетической нестабильностью на фоне штаммового постоянства.

## 6. Лечение кандидоза

Лечение урогенитального кандидоза не представляет особых сложностей в случаях, когда заболевание обусловлено экзогенным заражением и нарушением механизмов местного иммунитета, и весьма затруднительно, если патогенетической основой служат различные нарушения гормонального и иммунного статуса, с трудом поддающиеся коррекции. Лечение комплексное, этапное, требует строгой индивидуализации в выборе методов и средств, основано на принципах курсовой терапии.

Главенствующее значение принадлежит ликвидации этиологического фактора.

Используемая в рамках отечественной клинической фармакологии классификация противогрибковых средств не в полной мере отвечает современным требованиям и затрудняет работу врача-миколога в условиях непрерывного пополнения рынка антимикотиками. Мировой приоритет принадлежит классификации, построенной по химическому принципу:

### 1. Противогрибковые антибиотики:

#### 1.1. Полиеновые антибиотики:

##### 1.1.1. Тетраены:

- Натамицин (Пимафуцин).

##### 1.1.2. Гептаены:

##### 1.1.2.1. Ароматические:

- Леворин.

##### 1.1.2.2. Неароматические:

- Нистатин (Микостатин, Фунгицидин);
- Метамфосин (Амфотерицин В, Фунгизон, Амбизон);
- Микогептин.

#### 1.2. Неполиеновые антибиотики:

- Гризеофульвин.

### 2. Азольные соединения:

#### 2.1. Имидазолы:

##### 2.1.1. Первая генерация:

- Клотримазол (Канестен, Йенамазол, Кандид);
- Миконазол;
- Фентиконазол;
- Омоконазол (Дактарин, Микозолон, Микогал);
- Изоконазол (Травоген, Травокорт);
- Бифоназол (Микоспор);
- Амिकाзол.

##### 2.1.2. Вторая генерация:

- Эконазол (Певарил);
- Тиоконазол (Вагистат).

##### 2.1.3. Третья генерация:

- Кетоконазол (Низорал);
- Сульконазола нитрат (Эксельдерм);
- Оксиконазол.

#### 2.2. Триазолы:

- Флуконазол (Дифлюкан, Микосист);
- Итраконазол (Споранокс, Орунгал);
- Терконазол (Фунгистат, Теразол);
- Фторконазол.

### 3. Анилиновые красители:

- Метиленовый синий;
- Генциановый фиолетовый;
- Бриллиантовый зеленый;
- Фукорицин.

### 4. Препараты йода:

- 5% спиртовой раствор йода.

### 5. Бис-четвертичные аммониевые соли:

- Декамин.

### 6. Производные ундициленовой кислоты:

- Микосептин;

- Цинкудан;
- Ундецин.

#### 7. Тиокарбонаты:

- Толциклат (Толмицен).

#### 8. Арены:

- Нитрофенол (Нитрофунгин);
- Толнафтат (Хинофунгин).

#### 9. Пиримидины:

- Флуороцитозин (Анкотил);
- Циклопироксоламин (Батрафен, Дафнеджин).

#### 10. Аллиламины:

- Нафтифин (Экзодерил);
- Тербинафин (Ламизил, Экзифин, Тербизил).

#### 11. Морфолины:

- Аморолфин (Лоцерил).

Предпринимаются попытки классифицировать противогрибковые препараты в зависимости от специфичности и спектра действия.

Полиеновые антибиотики необратимо связываются с эргостерином клеточной мембраны гриба, нарушают её проницаемость, способствуют выведению ионов, снижению внутриклеточного  $pH$  (с 6,1 до 5,2) и коагуляции цитоплазмы. Вследствие цитолиза происходит вытеснение цитоплазмы с последующим разрушением гифов.

Неполиеновые антибиотики, связываясь с тубулярными протеинами, останавливают митоз в клетках грибов на стадии метафазы.

Все азольные соединения ингибируют эндоплазматические цитохром  $P_{450}$ -зависимые монооксигеназные реакции циклизации ланостерина в диметилэргостатриенол, а некоторые имидазолы – секрецию протеиназы.

Препараты йода окисляют фосфолипиды клеточной стенки гриба, что приводит к образованию щелей, нарушению трансмембранного ионного потенциала и гибели клеток за счёт цитолиза.

Пиримидины встраиваются в РНК грибов, нарушают биосинтез протеинов, тимидинов и ДНК.

Аллиламины являются ингибиторами фермента скваленэпоксидазы, превращающего сквален в 2,3-оксидосквален, что приводит к гибели клеток возбудителя благодаря накоплению сквалена и угнетению синтеза эргостерина.

Морфолины оказывают сильно выраженное ингибирующее воздействие на  $\delta_{14}$ -редуктазу и  $\delta_{7-8}$ -изомеразу, участвующие в специфическом биосинтезе эргостерина – структурного ком-

понента клеточной мембраны гриба. Препараты, действующие на этом этапе (морфолины), не способны нанести вред человеческому организму в связи с отсутствием для них точек приложения.

Наиболее часто мишенью для препаратов этиотропного действия является клеточная мембрана гриба, барьерная и ферментативная функции которой определяются её текучестью. Ведущая роль в поддержании текучести принадлежит эргостерину, содержание которого значительно превышает содержание в мембранах других эукариотов. Следовательно, нарушение биосинтеза эргостерина ингибирует метаболизм и рост грибковых клеток, приводя их к гибели. Путь биосинтеза ланостерина является общим для человека и гриба с одинаковыми ферментативными системами. Поэтому все антимикотики, действующие на этом этапе (азолы и аллиламины), способны вызывать побочные эффекты, связанные с нарушением биосинтеза холестерина в организме человека. Кроме того, путем неселективного ингибирования эндоплазматического цитохрома  $P_{450}$  и, следовательно, подавляя все  $P_{450}$ -зависимые монооксигеназные реакции, азолы способны серьёзно вмешиваться в человеческий стероидогенез и влиять на детоксикационную функцию печени.

Полиеновые антибиотики также способны связываться с холестерином человеческого организма из-за весомого сходства этих веществ на молекулярном уровне.

При применении мембраноразрушающих антимикотиков существенным образом нарушается клеточный рост: диаметр гифов дерматофитов увеличивается, тогда как у *C. albicans* достоверно увеличивается размер клеток и уменьшается образование герминативных трубок. При электронной микроскопии визуализируется появление участков разрежения и вакуолей в цитоплазме. Цитоплазматическая мембрана разрушается, а в утолщённой клеточной стенке появляется большое количество пузырьков и плотных включений. Кроме того, накопление аномальных стероидов ведет к отложениям хитина в мембране и ингибиции мембраносвязанной хитинсинтазы. Поскольку хитин необходим для роста большинства грибов, этот вторичный эффект необходимо учитывать при характеристике фунгицидного действия многих препаратов.

Неуклонный рост грибковых заболеваний и иммунодефицитных состояний, нерациональное использование противогрибковых средств и развитие резистентности возбудителя обу-



словливает необходимость повышения эффективности местной терапии урогенитального кандидоза.

Средства неспецифической местной терапии больных с острыми симптомами кандидозного баланопостита предусматривают применение противовоспалительных и дезинфицирующих растворов:

- натрия гидрокарбоната 2 %;
- борной кислоты 1 %;
- генцианвиолета 0,1 %.

Специфические противокандидозные средства включают:

- Канестен – 1-процентный крем (20 г в тубе); применяют 2-3 раза в день в течение 1-2 недель;
- Низорал – 2-процентный крем (15-30 г в тубах); применяют 1 раз в день, курс – 2 недели;
- Гино-Певарил – 1-процентный крем (78 г в тубе); применяют 1 раз в день в течение двух недель;
- Ламизил – 1-процентный крем (15 г в тубике); применяют 1 раз в день, курс 1-2 недели;
- Пимафуцин крем (30 г в тубике); применяют 1 раз в день на протяжении двух недель.

Широкое применение в терапии хронического кандидозного вульвовагинита получили:

- а) вагинальные овули:
  - Гино-Травоген – 0,6 г;
  - Клотримазол – 0,1; 0,2; 0,5 г;
- б) вагинальные кремы:
  - Травоген – 0,01 г;
  - Бутаконазол 2 % – 5 г;
  - Терконазол 0,4-0,8 % – 5 г;
  - Батрафен 1 % – 20 г.

Крем, мазь и раствор наносят тонким слоем на поражённые участки кожи и слизистых оболочек 2-3 раза в сутки, осторожно втирая. Курс лечения составляет 7-14 дней. Вагинальные овули назначают 1-2 раза в сутки на ночь в течение 3-10 дней (целесообразно сочетанное применение с обработкой кремом, мазью, раствором). Применяют также:

- Гино-Дактарин (вагинальные овули 0,1, 0,2 г, крем 2-процентный, 5 г);
- Гино-Певарил – 150 (вагинальные свечи 0,15 г);
- Пимафуцин (вагинальные таблетки 0,025 г; свечи 0,1 г; раствор во флаконах 20 мл, крем в тубах – 30,0 г);
- Нистатин (вагинальные, ректальные, уретральные свечи, мазь 100000 ЕД).

Мазь наносится на поражённую поверх-

ность 2 раза в сутки, курс лечения – от 7 до 28 дней. Свечи применяются 2 раза в сутки в течение 7 дней, или один раз в сутки – 14 дней, или 5 г (500 000 ЕД) однократно. Леворин (мазь 500 000 ЕД) применяется 2 раза в сутки в течение 1-4 дней.

С целью нормализации микрофлоры слизистых оболочек применяют Лактобактерин (интравагинальные тампоны, микроклизмы), на ночь по 5 доз, курс 10 дней, после окончания менструального цикла. Повторные курсы – на 10-12-й день после окончания менструального цикла, продолжительностью 10-14 дней.

Для системной терапии острого процесса применяют:

- Дифлюкан – 150 мг однократно;
- Орунгал – по 200 мг утром и вечером в течение одного дня или в течение 3 дней по 200 мг (2 капсулы) 1 раз в день;
- Ламизил – 250 мг 1 раз в сутки или по 125 мг 2 раза в день в течение 3-5 дней;
- Низорал – по 200 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

В зависимости от индивидуальных показаний системная терапия хронических (рецидивирующих) форм урогенитального кандидоза предусматривает применение:

- Дифлюкана – в дозе 150 мг 1 раз в месяц, 4-12 месяцев; в некоторых случаях имеет место более частое применение;
- Орунгала – по 200 мг 1 раз в день на 5 и 6-й день менструального цикла, курс 6 месяцев, или 400 мг в первый день каждого менструального цикла, или по 200 мг 1 раз в день – 6 дней, затем по 100 мг 1 раз в день в первый день менструального цикла в течение 3 циклов;
- Низорала – 200 мг 2 раза в сутки во время еды на протяжении двух недель, затем по 200 мг 1 раз в день на протяжении 6 месяцев или по 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, начиная с первого дня менструального цикла, 3-4 курса.

При лечении урогенитального кандидоза у детей используют:

- Пимафуцин – по 0,5-1,0 мл один раз в сутки наружно, до исчезновения клинических симптомов;
- Пимафуцин – по 100 мг до еды 2-4 раза в сутки;
- Низорал – по 200 мг во время еды 2 раза в сутки из расчета мг/кг массы тела (до 30 кг);
- Дифлюкан – из расчета 5-6 мг/кг массы тела в сутки, 7-10 дней.

При лечении урогенитального кандидоза

у беременных предпочтительно использовать местную терапию.

Со второго триместра беременности возможно применение Дифлюкана – 150 мг однократно. В случаях неонатального кандидоза Дифлюкан назначают в дозе 5-10 мг/кг массы тела в сутки в течение 2-3 недель. Анкотил применяют в дозе 37,5-50 мг/кг массы тела в сутки, внутривенно в течение 10-14 дней, затем внутрь по 100 мг/кг массы тела в сутки с дальнейшим повышением дозы до 150-200 мг/кг, 4-6 недель.

Одновременно с этиотропной терапией урогенитального кандидоза проводят лечение сопутствующих заболеваний и по показаниям присоединяют иммунокорректирующие препараты:

а) интерферонотропы:

– Циклоферон (низкомолекулярное производное аккредонона) – используют 12,5-процентный водный раствор для внутримышечных инъекций по 2,0 мл один раз в день на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-е сутки;

– Милайф (биогенный адаптоген) – назначают по 20 мг один раз в сутки в течение 1 месяца;

б) цитокины:

– Спленин (колониестимулирующий фактор) – по 1,0 мл 2 раза в сутки, внутримышечно 5-6 дней;

– Ронколейкин (рекомбинантный *IL-2*) –

применяют по 500 000 ЕД 2 раза в неделю внутривенно капельно медленно;

в) синтетические иммуномодуляторы:

– натрия нуклеинат – по 1,5 г перорально; один раз в сутки, 21 день;

– изопринозин – по 0,5-1,0 г перорально один раз в сутки в течение 10 дней;

– полиоксидоний – первая доза 12 мг, затем по 6 мг внутримышечно через 1-2 дня, 7-10 инъекций на курс.

Клинико-лабораторный контроль проводят через 10, 40 и 90 дней после окончания курса терапии. Диспансерное наблюдение – в течение 5-6 месяцев.

**Прогноз благоприятный.**

**Профилактика** предусматривает:

– отмену (если возможно) принимаемых антибиотиков, кортикостероидов, цитостатиков, оральных контрацептивов или замену их другими;

– соблюдение режима обильно витаминизированной и протеинизированной диеты с исключением сахаров и ограничением углеводов;

– предупреждение распространения кандидоза как зоонозной, внутрибольничной и урогенитальной инфекции;

– своевременную диагностику и лечение всех половых партнеров;

– лечение сопутствующих заболеваний.

Меры иммунопрофилактики не разработаны.

### **7 Видовая чувствительность дрожжеподобных грибов рода *Candida* к мебетизолу, нитроксалину, метронидазолу и Бишофиту в микробиологическом эксперименте**

На кафедре под руководством проф. В. П. Федотова и В. А. Головина доктором Кущинским М. Г. были проведены микробиологические и экспериментальные исследования чувствительности грибов рода *Candida* к некоторым наружным средствам с целью использования их в местном лечении кандидоза у людей. Целью данной работы было изучение чувствительности патогенных видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* к мебетизолу, нитроксалину, метронидазолу и Бишофиту в разных комбинациях в условиях микробиологического эксперимента.

Объектом исследований служили штаммы патогенных видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* из авторских коллекций сотрудников отдела физиологии промышленных микроорганизмов ИМВ НАН Украины:

– *C. albicans* УКМ 393;

– *C. kruzei* УКМ 738;

– *C. tropicalis* УКМ 908;

– *C. guilliermondii* УКМ 454;

– *C. zeylanoides* УКМ 1662, –

выделенных у больных урогенитальным кандидозом. Чувствительность исследуемых видов грибов определяли при помощи метода «колодец» (метод диффузии в агар, двухслойных агаровых пластинок). На дно стерильных чашек Петри строго одинаковых размеров, диаметром 90 мм, расположенных на горизонтальной поверхности, наливали 10 мл голодного агара. После застывания агара на его поверхности в соответствии с бумажным трафаретом устанавливали стеклянные цилиндры с наружным диаметром 6 мм и заливали 20 мл среды Сабуро, подогретой на водяной бане до температуры 80-90°C, слоем толщиной 3 мм. В среду накануне вносили 2 мл суспензии штамма гриба исследуемого вида. Для приготовления суспензии несколько изолированных колоний суспендировали в изотоническом растворе хлорида натрия до мутности оптического стандарта ГИСК им. Л. А. Тарасевича на 10 ЕД, соответствующего 10<sup>9</sup> клеток гриба в

1 мл инокулята. После застывания среды цилиндры осторожно удаляли анатомическим пинцетом и в образовавшиеся «колодцы» вносили по 0,085 мл растворов, содержащих:

- мебетизол 1 %;
- нитроксилин 0,05 %;
- Бишофит 1 % и мебетизол 1 %;
- метронидазол 1 %;
- Бишофит 1 % на основе полиэтиленоксида-400.

В предыдущих исследованиях нами изучена противокандидозная активность мебетизола, тинозола, нитроксилина, метронидазола и Бишофита на чистой культуре гриба рода *C. albicans*, выделенной от больной острым кандидозным вульвовагинитом; результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 - Противокандидозная активность некоторых лекарственных препаратов в микробиологическом эксперименте

Препараты	Диаметр зоны ингибиции роста гриба рода <i>C. albicans</i> , мм, $M \pm m$		
	Время наблюдения, час		
Мebetизол	24,30±1,41	19,30±0,29	72
Хинозол	20,80±1,43	18,75±0,34	17,63±0,32
Нитроксилин	31,46±0,35	34,08±0,52	31,67±0,85
Бишофит	8,70±0,26	7,27±0,51	0
Метронидазол	10,81±0,43	8,54±0,29	0

Для расширения спектра терапевтического действия в раствор каждого препарата добавляли 1-процентный раствор Бишофита, обладающий универсальным противовоспалительным и антибактериальными свойствами. Однако значительного усиления фунгицидного воздействия мы не наблюдали. С целью возможного потен-

цирования противокандидозного эффекта исследовали различные комбинации растворов препаратов между собой. Растворы оптимальных концентраций и сочетаний препаратов были использованы для изучения видовой чувствительности дрожжеподобных грибов рода *Candida* в нашем эксперименте.

В качестве препарата сравнения выбрали вагинальную форму миконазола нитрата *Gyno-Daktarin* (*Janssen Pharmaceutica*, Бельгия). Так как использование субстанции активного вещества импортного препарата не представляется возможным, материалом для исследования послужила единственная доступная для изучения форма препарата – вагинальная овуля, содержащая 100 мг нитрата миконазола (использован фрагмент диаметром 6 мм, высотой 3 мм).

Перед проведением исследований растворы подогревали на водяной бане при температуре от 25 до 85°C на протяжении времени, достаточного для процесса перекристаллизации. После этого чашки Петри накрывали крышками и выдерживали в стерильном боксе при комнатной температуре в течение 20-30 мин. Наблюдения за изменением показателей видовой чувствительности проводили в динамике; для этого чашки Петри помещали в термостат на 8 суток при температуре 28°C.

Как видно из табл. 3, у всех исследуемых видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* наиболее высокая степень чувствительности отмечена к раствору, содержащему мебетизол, нитроксилин и Бишофит, и более низкая – к комбинации мебетизол, метронидазол, Бишофит. Диаметр зоны ингибиции роста грибов каждого вида в области диффузии лекарствен-

Таблица 3 - Сравнительная характеристика видовой чувствительности дрожжеподобных грибов рода *Candida* к мебетизолу, нитроксилину и Бишофиту в опытах *in vitro*

Препараты	Время наблюдения	Диаметр зоны ингибиции роста патогенных штаммов дрожжеподобных грибов рода <i>Candida</i> , мм, $M \pm m$				
		<i>C. albicans</i>	<i>C. kruzei</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. zeylanoides</i>
Мebetизол Нитроксилин Бишофит	24 ч	40,60±0,85	33,55±0,25	37,15±0,75	33,40±0,37	31,25±0,46
	48 ч	34,50±0,56	30,60±0,34	29,10±0,29	30,30±0,50	31,40±0,50
	72 ч	32,75±0,20	29,30±0,40	28,65±0,40	28,20±0,63	30,20±0,65
	8 сут	30,10±0,35	28,20±0,60	27,35±0,34	27,25±0,75	29,13±0,30
Мebetизол Метронидазол Бишофит	24 ч	32,15±0,40	23,40±0,65	29,25±0,30	27,45±0,35	27,85±0,25
	48 ч	31,80±0,55	17,85±0,20	25,30±0,60	25,65±0,52	24,30±0,70
	72 ч	28,85±0,80	15,50±0,50	22,45±0,80	24,35±0,33	22,35±0,65
	8 сут	26,70±0,50	13,30±0,60	21,55±0,65	23,80±0,40	21,25±0,75
Гино-Дактарин	24 ч	9,30±0,70	7,85±0,35	8,45±0,20	0	0
	48 ч	8,40±0,65	7,50±0,70	7,50±0,70	0	0
	72 ч	8,20±0,30	7,40±0,65	7,45±0,85	0	0
	8 сут	7,50±0,45	7,14±0,60	7,10±0,35	0	0

ных веществ находился в пределах 40,60-27,25 и 32,15-13,30 мм, соответственно. Наиболее высокой тропностью к указанным средствам отличались виды *C. albicans* и *C. tropicalis*, что, по-видимому, свидетельствует о возможности сокращения сроков нормализации клинико-лабораторных критериев излеченности у больных урогенитальным кандидозом, обусловленным *C. albicans* и *C. tropicalis*.

В противоположность этому, почти все исследуемые виды гриба обладали выраженной специфической резистентностью к традиционному препарату сравнения – Гино-Дактарину,

### 8 Экспериментальное исследование противокандидозной активности суппозиториев, содержащих мебетизол, нитроксилин и Бишофит в опытах *in vivo*

Лечение кандидозов комплексное, включающее иммуномодуляцию, проведение этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Однако ряду больных в связи с сопутствующими заболеваниями могут быть противопоказаны некоторые виды терапии, и тогда ведущим для них становится местное лечение. Местное применение препаратов дает возможность избежать системных побочных эффектов взаимодействия с другими лекарственными препаратами и повысить эффективность лечения. Особенно это касается вульвовагинита, вызванного грибами рода *C. albicans*. Целью нашей работы было исследование эффективности отечественного антифунгального препарата мебетизола в комбинации с нитроксилином и Бишофитом в форме свечей при местном лечении кандидозного вульвовагинита в эксперименте *in vivo*.

Мebetизол – отечественный препарат (2-меркаптобензотиазол), введенный в практику здравоохранения в 1992 г., обладает выраженной противогрибковой и антимикробной активностью. По противогрибковой активности он превосходит ундецин, цинкундан, микозолон, микосептин, клотримазол, гризеофульвин. Мебетизол не имеет аллергенных, местно-раздражающих, токсических свойств. Для местного лечения урогенитального кандидоза используется в виде мази, свечей.

Полиэтиленоксид-400, как основа, улучшает растворимость мебетизола, скорость всасывания и выведения, обладает бактерицидной активностью.

Нитроксилин – широко используемый антибактериальный и антифунгальный препарат давно известен в медицинской практике. Рациональность сочетания двух средств в свечах для лече-

который широко рекомендуется в терапии урогенитального кандидоза.

Полученные данные служат основанием для внедрения метода приготовления экстенпоральных мягких лекарственных аптечных форм, содержащих мебетизол, нитроксилин и Бишофит, а также являются предпосылкой для разработки дифференцированных показаний и методики комплексной терапии урогенитального кандидоза с местным применением предлагаемой лекарственной формы, учитывая при этом видовую принадлежность возбудителя.

ния урогенитального кандидоза целесообразна.

Бишофит – шестивалентный кристаллогидрат хлорида магния представляет собой природный минерал, содержащий около 30 микро- и макроэлементов. Обладает противовоспалительным эффектом. В мягких лекарственных формах не оказывает местно-раздражающего действия, нетоксичен.

В качестве препаратов сравнения были взяты нистатин и Гино-Дактарин. Нистатин давно и широко используется как системный и местный антимикотик, а Гино-Дактарин – вагинальная форма нитрата миконазола. Последний является современным препаратом зарубежного производства, эффективен при кандидозной инфекции и трихофитии, особенно *T. rubrum*. Однако в периоды беременности и лактации он противопоказан. Излеченность при трёхдневном курсе местного применения в свечах миконазола составляет 80 %. Сравнительная характеристика результатов лечения кандидозного вульвовагинита в эксперименте на животных приведена в табл. 4.

В эксперимент были включены 80 половозрелых самок нелинейных белых мышей с массой тела 16-28 г. Заражение животных грибами рода *C. albicans* проводилось на фоне иммунодефицита, искусственно созданного цитостатиками, в фазе перманентного эструса репродуктивного цикла, достигнутой эстрогенными препаратами. Премедикационная подготовка перед заражением объясняется тем, что в естественных условиях обитания во внешней среде данный вид животных проявляет невосприимчивость к грибам рода *Candida*.

Однако на фоне выраженной лейкопении, угнетения слущивания многослойного пло-

Таблица 4 - Сравнительная характеристика результатов лечения кандидозного вульвовагинита в эксперименте на животных

Группы животных	Препараты выбора	Критерии излеченности, сутки		Рецидивы, %	Гибель, %
		Исчезновение клинических проявлений	Негативация лабораторных показателей		
Группа исследования	Нитроксалин Мебетизол Бишофит	4-5	7	0	0
Группа сравнения: 1 подгруппа	Нистатин	6	8-9	10	0
Группа сравнения: 2 подгруппа	Гино-Дактарин	5	7	0	0
Группа контроля	Плацебо	-	-	-	15

ского эпителия влагалища и резкого снижения количества полиморфно-ядерных лейкоцитов представляется возможность получить экспериментальный вульвовагинит кандидозного генеза с учетом вирулентности возбудителя и инфицирующей дозы.

С целью воспроизведения иммунодефицита всем животным внутриутробно вводили 0,2-процентный водный раствор циклофосфана в дозе 10 мг/кг массы в течение пяти дней под контролем уровня лейкопении с последующей коррекцией дозы. Количество лейкоцитов в периферической крови определяли при помощи счетной камеры Бюргера с нанесенной сеткой Горяева. Исходный уровень лейкоцитов составил  $(7,500 \pm 0,288) \times 10^9/\text{л}$ ; через 5 дней он снизился до уровня  $(3,400 \pm 0,102) \times 10^9/\text{л}$ .

Фазу перманентного эструса вызывали путем подкожного введения 0,1-процентного масляного раствора эстрогена в дозе 20 мг/кг массы в сутки в течение 4 дней, согласно методике, предложенной В. Л. Быковым. Наличие фазы эструса подтверждали микроскопическим методом. При изучении вагинальных мазков были обнаружены пласты поверхностных клеток, иногда с отдельными промежуточными клетками, а также отсутствие полиморфноядерных лейкоцитов.

При посеве влагалищного выделяемого на твердые среды (среда Сабуро, среда для культивирования гонококков, сусло-агар) наблюдали интенсивный рост колоний дрожжеподобного гриба рода *C. albicans*. На фоне эстрогенизации осуществляли заражение животных свежeweделенным у больной острым кандидозным вульвовагинитом штаммом гриба *C. albicans*. Производили посев выделенного штамма на твердую питательную среду (среда для культивирования гонококков) и помещали в термостат при

$t = 37^\circ\text{C}$  на 24 ч. Для приготовления инокулята несколько изолированных колоний выделенной культуры суспендировали в изотонический раствор хлорида натрия до мутности оптического стандарта ГИСК им. Л. А. Тарасевича на 10 ЕД, соответствующего  $10^9$  клеток гриба в 1 мл.

Каждому животному интравагинально вводили по 0,2 мл инокулята 1 раз в сутки в течение трёх дней. Через 24-72 ч. у всех животных развивались клинические признаки кандидозного вульвовагинита, подтвержденные лабораторным методом исследования. На гиперемизированном фоне слизистых оболочек вульвы и влагалища наблюдался белесоватый налет с творожистым, а иногда со слизисто-гнойным отделяемым.

При прямой микроскопии влагалищных мазков обнаруживались элементы дрожжеподобных грибов рода *C. albicans*: почкующиеся овальные и круглые дрожжеподобные клетки, нити и цепи псевдомицелия, бластоспоры, терминальные хламидоспоры. Культурально, на твердых питательных средах среда Сабуро, сусло-агар отмечали крупные, круглые, сметанообразной консистенции, блестящие колонии белесоватого цвета с ровными краями и с врастанием в питательный субстрат, иногда напоминающие «капли майонеза». После развития у всех животных клинико-лабораторных признаков урогенитального кандидоза, их разделили на 4 группы по 20 особей в каждой:

- 1 группа исследования получала местное лечение суппозиториями следующей прописи: метбетизола 0,03 г; нитроксалина 0,001 г и Бишофита 0,14 г дважды в день на протяжении 7 дней;
- 2 группу сравнения разделили на две подгруппы:

1) одна подгруппа интравагинально получала суппозитории с нистатином 20000 ЕД

дважды в сутки в течение недели;

2) другой подгруппе назначали суппозитории, содержащие Гино-Дактарин 0,12 г дважды в день на протяжении 7 дней;

- 3 (контрольная) группа получала суппозиторную основу плацебо, не содержащую никаких лечебных средств.

Контроль за лечением осуществляли лабораторными методами исследований, выявляя уровень лейкопении каждые два дня. Эффективность проводимой терапии оценивали по:

- степени выраженности клинических проявлений патологического процесса;
- элиминации возбудителя;
- нормализации лабораторных показателей;
- наличию рецидивов и осложнений;
- проценту гибели животных.

Из приведенных в табл. 4 данных следует, что у животных группы наблюдения, получавших лечение суппозиториями, содержащими мебетизол, нитроксолин и Бишофит, так же, как и у животных второй подгруппы группы сравнения, подвергнутых лечению суппозиториями с Гино-Дактарином, в более короткие сроки наблюдали исчезновение клинических проявлений патологического процесса – на 4-5 сутки, элиминацию возбудителя на 7 сутки. Факты подтверждены лабораторными методами исследования. Осложнения, рецидивы и гибель мышей не отмечались. Количество лейкоцитов в периферической крови у животных данных групп к концу лечения составляли  $(6,144 \pm 0,139) \times 10^9/\text{л}$  и  $(6,300 \pm 0,548) \times 10^9/\text{л}$ , соответственно.

У животных первой подгруппы сравнения, которым назначались суппозитории, содержащие нистатин, как видно на табл.4, исчезали клинические признаки болезни на 6-й день, а элиминация возбудителя – на 8-9 дни. Уровень лейкопении составил  $(5,950 \pm 0,234) \times 10^9/\text{л}$ . У двух мышей из 20 на 9-й день после окончания лечения возник рецидив заболевания.

На 8 сутки с момента начала лечения наблюдали нормализацию клинической картины у преимущественного большинства животных группы контроля, получавших суппозиторную массу плацебо. Уровень смертности в данной группе мышей составил 3 % вследствие генерализации патологического процесса. После аутопсии животных из биопатов печени, легких, почек, кишечника были выделены грибы рода *C. albicans*.

На 8-й день лечения в каждой из исследуемых групп забивали по одному животному, находившемуся в фазе эструса, и проводили ги-

стологический контроль влагалища.

Гистологическое исследование влагалища контрольной группы мышей с кандидозным вульвовагинитом свидетельствует о наличии острого воспалительного процесса. Слизистая оболочка образует высокие складки, покрыта многослойным ороговевающим эпителием. Роговой слой утолщен. Наблюдается слущивание роговых чешуек поверхностных отделов рогового слоя. В слизистой оболочке диффузная, умеренно выраженная инфильтрация сегментно-ядерными нейтрофилами с примесью небольшого числа лимфоцитов и гистиоцитов, с локальным накоплением их. Отёк собственной пластинки слизистой оболочки с микроочагами распада соединительнотканых волокон. Инфильтрация аналогичными клетками наблюдается в мышечном и наружном соединительнотканном слоях. Фокально в инфильтратах обнаруживаются эозинофилы, незначительный отёк клеток мышечного слоя.

При лечении мышей мебетизолом с нитроксолином и Бишофитом воспалительный процесс регрессирует, и имеются признаки, свидетельствующие об уменьшении отёка слизистой оболочки влагалища. Появляются единичные нейтрофилы и фибробласты в собственной пластинке слизистой, в мышечном и в наружном соединительнотканном слоях. О начале регенерации свидетельствуют появление в инфильтратах фибробластов, гистиоцитов и лимфоцитов, а также уменьшение отёка.

Влагалище мышей, получавших лечение нистатином, отличается наличием признаков регрессии воспаления. Имеет место инфильтрация нейтрофилами, утолщен роговой слой слизистой оболочки; степень воспаления более значительна у животных, леченных нистатином, по сравнению с группой, получавшей мебетизол с нитроксолином и Бишофитом.

Существенных отличий в характере патоморфологических изменений влагалища животных, леченных Гино-Дактарином, и животных, получавших мебетизол с нитроксолином и Бишофитом, не отмечалось. Имели место остаточные явления воспалительного процесса.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что применение суппозиториев, содержащих мебетизол в сочетании с нитроксолином и Бишофитом для местной терапии кандидозного вульвовагинита в эксперименте *in vivo*, аналогично суппозиториям с Гино-Дактарином, позволяет в более короткие сроки устранить

основные клинические проявления патологического процесса (4-5 сутки) и нормализовать лабораторные показатели излеченности (7 сутки),

в отличие от местного использования нистатина (6 и 8-9 сутки, соответственно).

### 9 Опыт местного лечения урогенитального кандидоза суппозиториями с нитроксилином

Комплексному клинико-лабораторному обследованию подвергнуто 120 женщин и 20 мужчин, больных урогенитальным кандидозом, в возрасте, преимущественно, 20-50 лет. Длительность инфекции до двух месяцев установлена у 25, более двух месяцев – у 115 больных. Диагноз устанавливали на основании:

- жалоб больных;
- анамнестических данных;
- клинических проявлений;
- микроскопических исследований (обнаружение ветвящихся и почкующихся форм гриба);
- культуральных исследований (высев более 1000 КОЕ из 1 мм<sup>3</sup> выделений);
- количественного определения дрожжеподобных клеток в стерильно взятой моче.

На основании проведенных объективных исследований, пальпации и инструментального обследования установлен:

- вульвовагинит – у 93 женщин;
- вульвит – у 7;
- вагинит – у 10;
- уретрит – у 20;
- проктит – у 5;
- эндоцервицит – у 5 женщин.

Следует отметить, что из 140 наблюдаемых больных 74,8 % регулярно жили половой жизнью, 25,2 % не имели половых связей. Из 140 больных 28 были работниками сельского хозяйства, 84 – служащими, 30 – рабочими, 6 – учащимися.

Всех пациентов подвергали комплексному клинико-лабораторному обследованию. Проводились общие анализы крови, мочи, кала и серологические исследования на сифилис. Исключали с помощью специальных методов исследования гонорейную, хламидийную, трихомонадную, уреаплазменную инфекции, гарднереллез.

Проводили специальные биофармацевтические, фармакологические, микробиологические исследования. Осуществляли оценку состава, качества, специфическую активность предложенных суппозиторий с нитроксилином по магистральной прописи, а также заражение кандидозом белых беспородных мышей и оценку результатов терапии с местным применением суппозиторий с нитроксилином.

В качестве возбудителя у больных урогенитальным кандидозом выделена:

- *C. albicans* – у 86 %;
- *C. tropicalis* – у 8 %;
- *C. krusei* – у 6 %.

Выявленные нами у больных урогенитальным кандидозом разнонаправленные изменения различных звеньев иммунитета свидетельствуют об их фоновом значении в развитии инфекции. Особое место занимает нарушение реакций нейтрофилов, угнетение функции *T*-лимфоцитов. В то же время кандидозная инфекция способствует развитию ответных иммунологических реакций, что проявлялось сенсбилизацией *T*-лимфоцитов, появлением циркулирующих антител.

В качестве возможного антикандидозного препарата был избран нитроксилин, который обладает минимальными токсическими, местнораздражающими и сенсбилизующими свойствами. Он оказался достаточно активным в отношении дрожжеподобных грибов *Candida*; величина минимальной ингибирующей концентрации (МИК) составляла 15,56 мкг/мл.

На первом этапе мы отметили *in vitro* низкую связываемость нитроксилина с сывороткой крови, плазмой и нативной донорской кровью, которая не зависела от концентрации и времени экспозиции. Было доказано, что фунгицидное действие нитроксилина в организме не снижается, поскольку он практически не взаимодействует с белками крови.

На втором этапе дана количественная оценка связываемости белков сыворотки крови донора человека с нитроксилином (методом равновесного диализа). Установлено, что процент взаимодействия вещества с белками крови не превышает 5,0 % и не зависит от концентрации и времени взаимодействия.

Основываясь на исследованиях связывания нитроксилина с белками сыворотки крови, была разработана и предложена методика количественного определения его в крови.

Проводился подбор состава суппозиторных основ, разработана рецептура и методика их изготовления, а также изучалась стабильность мягких лекарственных форм. Для этого использовали твердый жир, полиэтиленоксид-400 и -1500, эмульгатор № 1 и другие основы. Реологические свойства суппозиториев определяли

с помощью ротационного вискозиметра «Рео-стат-2». Также проводили изучение динамики высвобождения нитроксилина из суппозитория на аппарате АК-1 («качающаяся корзина») с использованием свежепрепарированной кишки крысы. Проведенные исследования показали, что наиболее быстрое высвобождение нитроксилина (наименьшая величина  $T_{50\%}$ ) отмечается из композиции на полиэтиленоксидной основе. Жировые основы (твердый жир и заводская основа) обеспечивали пролонгированное высвобождение нитроксилина. В итоге для дальнейших исследований избрана основа – смесь ПЭО-1500 и ПЭО-400 в соотношении 9:1. Так, через 30 мин. из ПЭО-основы высвобождается 70 % нитроксилина от общего количества, а из жировой основы – в 2,7 раза меньше.

При изучении фармакокинетики нитроксилина *in vivo* на кроликах породы шиншилла установлена хорошая распределяемость и проникновение вещества в межклеточную жидкость, а также значительно больший период пребывания в организме после его введения в суппозиториях на полиэтиленоксидной основе, по сравнению с суппозиториями на основе твердого жира.

Изучение структурно-механических свойств суппозитория с нитроксилином показали преимущества ПЭО-основы перед жировой, как более устойчивой при приложении механических воздействий.

Суппозитории с нитроксилином не вызывают раздражающего действия после нанесения суппозиторной массы на слизистые оболочки глаз кроликов. Не установлено местнораздражающего действия суппозитория с нитроксилином в дозе 50 мг/кг на слизистую оболочку прямой кишки.

Сенсибилизирующие свойства суппозитория изучали на морских свинках, втирая вещество в эпилированный участок кожи. У животных отсутствовали кожные проявления аллергии, нарушения в поведении на протяжении всего периода исследования.

Острая и хроническая токсичность изучена нами на крысах, кошках, собаках. Как показали результаты исследований, применение суппозитория с нитроксилином на протяжении 12 часов не вызывало видимых отклонений от нормы основных физиологических параметров. Двухнедельное наблюдение показало, что у животных, которые получали суппозитории с нитроксилином, и у животных контрольной груп-

пы, которые получали суппозитории – плацебо, общее состояние и пищевое поведение были практически идентичны. Животные всех групп остались активными, употребление пищи было нормальным, шерсть блестящая, чистая, потери массы не отмечались. Показатели периферической крови, биохимические данные деятельности основных органов и систем не отличались от контрольного уровня. Изучение хронической токсичности суппозитория с нитроксилином свидетельствует о том, что на протяжении трёх месяцев не наблюдалось изменений основных физиологических параметров животных. Вскрытие после окончания эксперимента показало отсутствие видимых морфологических изменений в тканях мозга, сердца, легких, почек, печени, пищеварительной и мочеполовой систем.

При изучении антифунгальной активности методом колодцев (диффузии в агар) установлено преимущество нитроксилина перед хинозолом, клотримазолом, мебетизолом. Минимальная ингибирующая активность нитроксилина не уступала клотримазолу и значительно превосходила другие антимикотики. Самой высокой противокандидозной активностью обладал состав:

- нитроксилин – 0,05;
- мебетизол – 0,1;
- борная кислота – 0,075;
- бура – 0,075;

из него мы и рекомендовали изготавливать палочки и суппозитории на полиэтиленоксидной и жировой основах.

Заражение нелинейных белых мышей проводили по предложенной В. Л. Быковым методике с помощью циклофосфана и эстрона культурой *C. albicans* от большой кандидозным вульвовагинитом. После развития клинических проявлений кандидоза у животных и подтверждения специфичности патологического процесса лабораторно все животные были разделены на три группы (по 20 мышей):

- 1 группа животных была опытной, ей проводилось лечение суппозиториями с нитроксилином дважды в день 6-7 дней;
- 2 группу (сравнения) лечили суппозиториями с нистатином;
- животным 3 группы вводили суппозиторную массу без лекарственных средств.

У животных 1 группы в более короткие сроки исчезали клинические проявления, наступала элиминация грибов (5-6 дни), отсутствовала смертность. Проведенные гистоморфологические исследования до начала, в процессе и по-



сле лечения с изучением структуры тканей влагалища у белых мышей установили, что суппозитории с нитроксилином, предложенные нами для местной терапии урогенитального кандидоза, не оказывали раздражающего действия. Они одновременно обладали выраженной противокандидозной активностью, вызывали быструю элиминацию грибов, устраняли воспалительные явления, были более эффективными в сравнении с суппозиториями с нистатином.

Проведенные нами исследования послужили основанием для распределения больных урогенитальным кандидозом в конкретные научно обоснованные клинико-терапевтические группы, в зависимости от особенностей клинических проявлений и течения патологического процесса, состояния иммунного статуса:

- 1 группа включала 100 пациентов опытной группы с поражением цервикального канала, уретры, кожи крупных кожных складок, реже – прямой кишки, языка, появлением левуридов, с длительностью патологического процесса более двух лет; в иммунном статусе, наряду с угнетением неспецифических факторов защиты, отмечен рост количества ЦИК, слабо выражены тесты торможения лейкоцитов на кандидантисген, угнетение кожных реакций на ДНХБ и реакции бласт-трансформации лимфоцитов, при сохранении нормального уровня В-клеток;

- 2 группа включила 40 пациентов опытной группы больных кандидозным вульвитом, уретритом и вульвовагинитом с длительностью заболевания до двух лет, с угнетением неспецифических факторов защиты, особенно снижением ФАЛ и незначительным уменьшением числа Т-лимфоцитов;

- группа сравнения состояла из 100 больных урогенитальным кандидозом, которые были адекватны больным опытной группы по возрасту, полу, сопутствующим и перенесенным заболеваниям и длительности инфекции.

Все больные как опытной, так и группы сравнения получали традиционную терапию: витамины группы В, аскорбиновую кислоту, антигистаминные препараты, метилурацил либо пентоксил, теоникол, фитин, алоэ, ФИБС.

Эти препараты назначались в различных комбинациях и в традиционных дозировках. Больным группы сравнения местно рекомендовались:

- канестен (клотримазол) в виде жидкости и вагинальных таблеток;

- ванночки с 0,05-процентным раствором ги-

дрокарбоната натрия;

- фурациллин 1:5000;

- 2-процентный водный раствор метиленовой сини;

- генцианвиолетта;

- бура в глицерине.

Больным опытной группы назначали в течение 15 дней при остром процессе и 25 дней – при хроническом введении утром и вечером перед сном суппозиториями с нитроксилином во влагалище и в уретру по следующим прописям:

I. Нитроксилин – 0,05; мебетизол – 0,1; борная кислота – 0,075; бура – 0,075; основа полнотиленоксидная – до 2,2; свечи во влагалище.

II. Нитроксилин – 0,05; мебетизол – 0,025; борная кислота – 0,005; бура – 0,005; полиэтиленоксида-400 и -1500 в соотношении 5:95 до получения палочки длиной 3,5 см, диаметром 0,35 см.

Рекомендовали отмену приема кортикостероидных препаратов, антибиотиков, антималярийных и цитостатиков по поводу фоновых сопутствующих заболеваний. Дополнительно рекомендовали:

- больным 1 группы:

1) 12,5-процентный раствор Циклоферона в/м – по 20 мл на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки;

2) нуклеинат натрия – по 1,5 г в сутки 21 день;

3) Рибоксин – по 0,2 г трижды в день 30 дней;

- больным 2 группы:

1) Спленин – по 1,0 мл 2 раза в день в/м 5-6 инъекций;

2) оротат калия – по 0,5 г 2 раза в день 20 дней.

Переносимость лечения была удовлетворительной, не отмечено аллергических реакций, местнораздражающего действия, явлений непереносимости.

Следует отметить, что в опытной группе, в отличие от группы сравнения, сократилось время пребывания на больничной койке на 5 дней, элиминация грибов – на 3,5 дня.

Выздоровление, подтвержденное клинико-лабораторными данными, наступило у 128 из 140 больных опытной группы (94,3 %), а в группе сравнения – у 73 из 100 (73 %).

Отдаленные результаты изучены у 132 больных в сроки от 1 до 3 лет. Рецидивы заболевания зарегистрированы у 4,6 % больных опытной группы и у 20,0 % больных группы сравнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В. Л. Патогенез и морфогенез кандидоза при иммунодепрессии // Архив патол. – 1990. – Т. 52, № 11. – С. 67-70.
2. Городничный А. С., Федотов В. П. Комплексная терапия урогенитального кандидоза у женщин // Журнал дерматол. и венерол. – 1996. – № 2 – С. 45-46.
3. Горшкова Н. В., Лесовой В. С., Козырев О. А. Кандидоз у ВИЧ-инфицированных больных // Мат. III междунар. симпозиума. – СПб. – 1995. – С. 40.
4. Дюдюн А. Д., Кильницкий И. Н., Тронь Р. А. и др. Новые методы и лекарственные формы в терапии кандидоза мочеполювых органов у женщин // III междунар. микологический симпозиум. – СПб. – 1995. – С. 45.
5. Дюдюн А. Д. Комплексное лечение женщин, страдающих урогенитальным кандидозом с местным применением композиционных средств в аэрозольной упаковке // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2001. – № 3 – С. 160-162.
6. Кашкин П. Н., Елинов Н. П. Кандидоз : Руковод. по мед. микологии. – М., 1978. – С. 137-162.
7. Кашкин К. П., Кубась В. Г. Молекулярные механизмы и иммунитет при кандидозе // Вестн. дерматол. и венерол. – 1982. – № 6 – С. 22-29.
8. Качук М. В., Яговдик Н. З. Лечение кандидоза кожи и слизистых оболочек // Здравоохранение. – 1998. – № 9 – С. 46-48.
9. Кубась В. Г. Особенности биохимических изменений и формирование иммунитета при экспериментальном системном кандидозе : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л. – 1990. – 27 с.
10. Купцевич Л. Д., Борацевская Р. П. Урогенитальный кандидоз // Вестн. дерматол. и венерол. – 1997. – № 5 – С. 65-67.
11. Курята С. И. Клинико-экспериментальная и биофармацевтическая оценка оригинальных суппозиторий в комплексной терапии урогенитального кандидоза с учетом иммунного статуса // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 1999. – 24 с.
12. Лебедева Т. Н. К вопросу о гуморальном иммунитете у больных кандидозом // Вестн. дерматол. и венерол. – 1982. – № 9 – С. 22-25.
13. Мавров Г. И., Бондаренко Г. М. Лечение оунгалом урогенитальных микозов // Журнал дерматол. и венерол. – 1999. – № 2 – С. 115.
14. Марзбалоева А. К. Основные принципы лечения хронического кандидоза гениталий у женщин // Вестн. дерматол. и венерол. – 1994. – № 2 – С. 20-22.
15. Мороз Е. Я. Кандидозы у детей. – Л. : Медицина (Ленингр. отд.), 1971. – 112 с.
16. Полищук Е. Н., Колтукова Н. В. Сравнительная идентификация штаммов возбудителей кандидозов человека с помощью тест-систем методом ферментации-ассимиляции углеводов // Лабор. диагн. – 1999. – № 2 – С. 32-36.
17. Прилепская В. Н. и др. Вагинальный кандидоз. – М., 1997. – 40 с.
18. Сарожко Н. В. Функциональная активность Т-лимфоцитов при кандидозе // ЖМЭИ. – 1992. – № 4. – С. 66-70.
19. Сергеев А. Ю. Клинико-иммунологические и этиологические особенности кандидоза и совершенствование методов его терапии : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2000. – 19 с.
20. Сидей Л. В., Сидорчук І. Й. Candida albicans – опортуністична інфекція при хронічних захворюваннях репродуктивних органів і жінок // Інфекц. хвороби. – 1997. – № 4 – С. 45-46.
21. Сурмашева Е. В. Чувствительность антимикотиков к штаммам грибов, выделенных от больных со вторичными иммунодефицитами // Клинич. антибиотикотерапия. – 1999. – № 1 – С. 43.
22. Яговдин Н. З. и др. Терапия микозов новыми антимикотическими препаратами // Здравоохранение Белоруссии. – 1994. – № 11 – С. 7-9.
23. Casanova R. G., Warcio L. E., Ortiz F. J. Utilidad del examen en fresco para el diagnostic de candidiasis vaginal // Ginecol. Obstet. Mex. – 1997. – Vol. 65. – P. 87-91.
24. Gueltlingen A., Ryala A., Apelo R. A., Kamos R. M. Therapy of candidial vaginitis. The effect of eliminating intestinal candida // Am. J. of Obstetrics and gynecology. – 1986. – Vol. 3, No 3. – P. 920.
25. Fong W. The rectal carriage of yeast in patients with vaginal candidiasis // Clin. Invest. Med. – 1994. – Vol. 1715. – P. 426-431.
26. Fidel P. L. G., Sobel J. D. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. Vol. 9, No 3. – P. 335-348.
27. Ellias D. H. Clinical mycology. The human opportunistic mycoses. – Underdale: Australia Gillingham Printer Pty Ltd., 1994. – P. 166.
28. Macdonald F. Secretion of inducible proteinase by pathogenic Candida species // Sabourodia. – 1984. – Vol. 22 – P. 79-82.
29. Odds F.S. Candida and candidosis // Rev. Bibliogr. – 1990. – P. 511.
30. Rogers T., Balish E. Immunity to Candida albicans // Microbiol. Rev. – 1980. – Vol. 44 – P. 660-682.