

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ НА ЧАСТОТУ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Фадина Ю.П.

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия имени И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Россия
© Фадина Ю.П., 2007

*В статье рассмотрена вероятность влияния комбинированных гормональных препаратов на частоту и клинические особенности кандидозного вульвовагинита (КВВ) у женщин репродуктивного возраста. Частота острого КВВ в группе женщин, использующих методы гормональной контрацепции, составила 57,8%. Во всех случаях заболевание протекало в виде острого вульвовагинита, основным возбудителем которого была *C. albicans* (94,4%).*

Ключевые слова: вагинальное контрацептивное кольцо, *Candida albicans*, кандидозный вульвовагинит, комбинированные оральные контрацептивы, контрацептивная трансдермальная система

THE INFLUENCE OF HORMONAL CONTRACEPTION IN A FREQUENCY AND CLINICAL FEATURES OF VULVOVAGINAL CANDIDOSIS AT THE REPRODUCTIVE-AGED WOMEN

Fadina Y.P.

Department of obstetrics gynecology and perinatology, SEI HPE «I.I. Mechnikov Saint-Petersburg Medical Academy», Russia
© Fadina Y.P., 2007

*The probability of influence of the combined hormonal preparations on frequency and clinical features of vulvovaginal candidosis (VVC) at women of reproductive age have been considered in this article. Frequency of acute VVC in group of the women using methods of hormonal contraception, has made 57,8 %. In all cases disease proceeded as acute vulvovaginitis which basic activator was *C. albicans* (94,4 %).*

Key words: *Candida albicans*, the combined oral contraceptives, contraceptive transdermal system, vaginal pathogen, contraceptive ring, vulvovaginal candidosis

Кандидоз является одной из самых распространенных микотических инфекций в мире. В последнее десятилетие наблюдают увеличение частоты инвазивных и поверхностных форм микозов, включая кандидозный вульвовагинит (КВВ).

На протяжении жизни 75% женщин детородного возраста переносят хотя бы один эпизод острого КВВ [1, 2]. Наиболее значимыми факторами КВВ являются: применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, увеличение частоты эндокринной патологии (сахарный диабет, нарушение функциональной активности щитовидной железы), использование иммуносупрессивной терапии [3]. В связи с применением местной и системной заместительной гормональной терапии отмечают тенденцию к возрастанию частоты данного заболевания у женщин старшей возрастной группы. Особую тревогу вызывает увеличение случаев хронического рецидивирующего течения генитальной кандидоинфекции, в патогенезе которой определённую значимость представляют факторы, снижающие сопротивляемость макроорганизма — дисбиотические процессы на уровне вагинального эпителия, влияние половых стероидов [4].

Ежегодно во всех странах мира возрастает число женщин, использующих современные методы контрацепции с целью регуляции рождаемости. В настоящее время количество женщин, применяющих различные методы контрацепции, составляет 22 миллиона, при чем каждая третья из них использует именно гормональные контрацептивные средства [5].

Известно, что некоторые виды контрацепции, такие как химические спермициды, нарушение правил внутриматочной контрацепции могут влиять на частоту КВВ, способствовать обострению микотического процесса за счет влияния на вагинальную нормобиоту (снижение содержания молочнокислых лактобацилл, изменение pH вагинальной среды), тем самым создавая благоприятные условия для роста грибов рода *Candida* [3, 6].

Комбинированные гормональные препараты подразделяют по количеству эстрогенного компонента на высокодозированные, низкодозированные и микродозированные [7]. Ранее в научных исследованиях было показано, что высокодозированные гормональные препараты способствовали развитию хронического кандидозного вульвовагинита. Это объясняли тем, что эстрогены повышают содержание гликогена в эпителиоцитах, усиливают авидность вагинального эпителия к грибам и оказывают прямое стимулирующее действие на рост грибов [8].

В настоящее время применяют низко и микродозированные контрацептивные препараты, которые представлены малыми дозами этинилэстрадиола (не превышает 35 мкг) и прогестагенами третьего поколения (производные 19-норэтистерона), обладающими высокой биодоступностью, селективностью к рецепторам прогестерона и отсутствием выраженного

андрогенного эффекта.

Препараты с высоким содержанием гормонов используют для достижения лечебного эффекта.

Влияние современных гормональных контрацептивных средств на частоту возникновения КВВ не изучено.

Цель исследования — изучить влияние различных видов гормональной контрацепции на частоту и клинические особенности кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 124 женщины репродуктивного возраста, применявших гормональные контрацептивы с целью регуляции рождаемости. Возраст пациенток — от 18 до 45 лет (медиана — 23,7±7,8).

Критериями включения женщин в данное исследование были: возраст старше 18 лет и наличие лабораторно подтверждённой этиологии кандидозного вульвовагинита.

Критерии исключения: наличие острых и хронических (в фазе обострения) заболеваний органов малого таза, инфекций, передаваемых половым путём (ИППП), а также психические заболевания, алкоголизм, наркозависимость. В этот период времени пациентки не использовали антибактериальных и антимикотических препаратов.

Поводом для обращения пациенток к врачу были жалобы на вагинальные выделения, сопровождающиеся зудом, жжением. Следует подчеркнуть, что до применения контрацептивных препаратов указанных симптомов не отмечали. Учитывали данные анамнеза, клинические проявления вульвовагинального кандидоза (отёчность, гиперемия слизистых оболочек вульвы влагалища, экзо- и эндоцервикса, различные по интенсивности выделения из половых путей). Для диагностики фоновой гинекологической патологии проводили УЗИ органов малого таза, кольпоцитологическое исследование, кольпоскопию, обследование на ИППП.

Гинекологические заболевания выявили у 119 женщин (96%). Средний возраст менархе — 13,5–0,2 года. Нарушение менструальной функции было у 23% женщин (предменструальный синдром — у 12%, нерегулярный менструальный цикл (опсоменорея) — у 5%, гипоменорея — у 3%, альгодисменорея — у 1%). Различные гинекологические заболевания были выявлены до начала использования пациентками гормональной контрацепции: эктопия шейки матки — у 15% женщин, хронический двусторонний сальпингоофорит в стадии ремиссии — у 15%, миома матки — у 12%, внутренний эндометриоз — у 2%, ретенционные кисты яичников (фолликулярные) — у 2%. Средний возраст полового дебюта составил 17,5±0,2 года. Репродуктивная функция реализована у 31% пациенток. Не состояли в браке и не ставили задачу для реализации репродуктивной функции в настоящее время 94 женщины (69%).

Группа контроля состояла из 46 женщин 25–35 лет (медиана — 23,7±7,8), использовавших барьерный метод контрацепции (презерватив) на протяжении года. Острый кандидозный вульвовагинит выявлен у 20 из них (43,5%).

При анализе особенностей менструальной (возраст менархе, ритм и объём менструальных кровотечений), сексуальной (возраст полового дебюта, количество половых партнёров), репродуктивной функций (количество беременностей, родов, искусственных и самопроизвольных абортов), статистически достоверных отличий в группах обследованных больных и группе контроля не выявили.

Все применяемые контрацептивные препараты были комбинированными, с различным количественным составом эстрогенного и прогестагенного компонента.

В зависимости от вида контрацепции, все исследуемые пациентки были разделены на три группы:

1 группа — 31 женщина, применяющая микродозированные оральные контрацептивы: 0,02 мг этинилэстрадиола и 0,075 мг гестодена;

2 группа — 38 женщин, использовавших влагалищное контрацептивное кольцо: 0,15 мг этинилэстрадиола и 0,120 мг этоноргестрела;

3 группа — 35 женщин, применявших трансдермальную контрацептивную систему: 0,02 мг этинилэстрадиола и 0,150 мг норэтилгестромина.

При выявлении клинических признаков острой инфекции нижних отделов гениталий (гиперемия, отечность, выделения преимущественно творожистого характера) выполняли цитологическое, микроскопическое и микологическое исследования материала из слизистых оболочек влагалища, вульвы, цервикального канала и уретры.

Микологическое исследование включало микроскопию окрашенных по Граму мазков (обнаружение дрожжевых почкующихся клеток *Candida* spp., мицелия и/или псевдомицелия), посеvy на среду Сабуро с подсчетом колоний *Candida* spp. и определение вида возбудителей. Идентификацию *Candida albicans* проводили с помощью экспресс-теста на образование ростковых трубок в сыворотке крови. Далее биохимические тесты выполняли с культурами *Candida* spp., неспособными к образованию ростковых трубок. С этой целью использовали тест-системы Auxacolor-2, Fungiscreen-4h (BIO RAD).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз острого кандидозного вульвовагинита в общей группе больных подтвержден у 72 женщин (57,8%).

Длительность применения гормональной контрацепции составляла от 6 до 12 месяцев. Эпизоды острого вульвовагинита диагностировали у 43 женщин (35%) через 3 месяца от момента назначения контрацептивных препаратов; в период от 3 до 6 месяцев диагноз подтвержден у 36 женщин (28,7%), от 6 до 12 месяцев — у 45 женщин (36,3%).

В первой группе диагноз острого КВВ подтверждён у 74,2% женщин, во второй группе — у 47,4%, в третьей группе — у 62,9%. Данные о частоте острого КВВ в обследуемых группах пациенток представлены на рис. 1.

Достоверно чаще острый КВВ возникал у женщин 1 группы, использовавших микродозированный пероральный контрацептив ($p < 0,05$). Женщины, применявшие влагалищный контрацептив (2 группа), и пациентки, использовавшие трансдермальную гормональную систему, имели достаточно высокую частоту острого КВВ, но их показатели не имели статистически достоверных различий с группой контроля ($p > 0,05$). Среди обследованных пациенток *C. albicans* обнаружена в 70 случаях (94,4%), в остальных случаях — не-*albicans* виды грибов *Candida*: *C. krusei* — 3,6% и *C. parapsilosis* — 2%.

Острый КВВ протекал преимущественно в клиническом варианте вагинита и вульвовагинита. Уретрит обнаружен у 2% пациенток, кандидо-бактериальный эндоцервицит — у одной больной (1,3%).

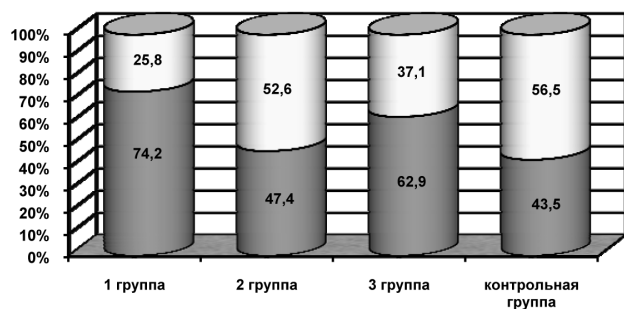


Рис. 1. Частота острого кандидозного вульвовагинита в группах обследованных женщин.

Условные обозначения: острый кандидоз — есть (темно-серый), нет (светло-серый)

Основными жалобами и клиническими симптомами острого КВВ были:

- зуд, жжение, гиперемия, отёк в области наружных половых органов;
- обильные или умеренные выделения из половых путей, характерного творожистого характера.

Характер жалоб и клинических проявлений представлен в таблице 1.

Клинические проявления КВВ на фоне применения гормональной контрацепции не имели существенных отличий от кандидозного вульвовагинита в общей популяции гинекологических больных.

Таблица 1

Частота жалоб и клинических проявлений вульвовагинального кандидоза (%)

Группа наблюдения	Жалобы и клинические проявления				
	зуд	жжение	творожистые выделения	гиперемия	отек
1 группа*	93,5	16,1	25,8	38,4	12,5
2 группа*	39,5	26,3	71,1	23,2	7,8
3 группа*	65,7	31,4	20,0	27,8	13,4
контрольная группа**	60,0	75,0	35,0	40,2	5,3

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Жалобы и клинические проявления в группах женщин, использовавших различные виды контрацепции, достаточно вариабельны. У женщин 1 и 3 групп преобладали жалобы на зуд, а во 2 группе женщин, применявших интравагинальное гормональное кольцо, доминировали жалобы на творожистые выделения.

Клинические проявления острого КВВ были купированы применением интравагинальных антимикотических азольных препаратов (клотримазол, кетоконазол) в течение 6 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кандидозный вульвовагинит остаётся актуальной медицинской проблемой. Это связано с увеличением частоты заболеваний у женщин. Одним из факторов риска, по мнению ряда авторов, является применение гормональных контрацептивов [9, 10]. В ранее проведённых исследованиях было показано, что высокие дозы эстрогенов способны вызывать и усиливать кандидозную инфекцию [11].

Механизм действия гормональных препаратов достаточно сложен. Он реализуется непосредственно при действии на центральную нервную систему (ЦНС) и опосредованно — при действии на яичники, маточные трубы, цервикальную слизь и эндометрий. Секретция эстрогенов в организме женщины во время использования гормональной контрацепции снижается в 2 раза, содержание эстрадиола очень низкое за счёт поступления экзогенных гонадотропинов [12].

Можно предположить, что данный дисбаланс между эндогенными и экзогенными эстрогенами является значимым в возникновении кандидозного процесса. Наряду с этим, повышается местная концентрация эстрогенов во влагалище, которая способствует повышению содержания гликогена в эпителиоцитах, оказывает прямое стимулирующее действие на рост грибов, усиливает avidность вагинального эпителия [8, 13]. Во многих исследованиях было показано, что развитию кандидоза в большей степени способствует эстрогенный компонент. Так, в экспериментальных работах было доказано, что именно концентрация эстрогена влияет на развитие кандидозного вульвовагинита [9]. Показано, что прогестерон не имеет явного воздействия на вагинальную инфекцию или на системную или локальную иммунологическую реактивность, связанную с данной инфекцией. Ранее были проведены клинические исследования, когда выявили протекторный эффект депо медроксипрогестерона в отношении колонизации эпителия влагалища *Candida* spp., возникновения клиники кандидоза. Однако в наблюдениях других авторов, наоборот, показано, что при применении депо медроксипрогестерона через три месяца были диагностированы эпизоды кандидозного вульвовагинита [14]. При длительном применении гормональных препаратов может происходить угнетение механизмов иммунной защиты, что также способствует изменению микрофлоры влагалища.

В результате выполненного нами исследования установлено возможное влияние контрацепции на частоту возникновения кандидозного вульвовагинита. Частота острого КВВ у женщин, использующих гормональную контрацепцию, составила 57,8%. В группах женщин, использовавших комбинированные оральные контрацептивы (1 группа) и трансдермальную гормональную систему (3 группа), доля пациенток с диагностированным острым кандидозным вульвовагинитом была достоверно выше доли пациенток без данной патологии ($p < 0,05$). Во второй группе женщин, применявших влагалищное контрацептивное кольцо, и в контрольной группе различия долевых показателей пациенток с острым кандидозным вульвовагинитом и без него статистически не значимы. Во всех наблюдаемых случаях выявляли острый кандидозный процесс, который легко купировали назначением интравагинальных антимикотических препаратов. Все примененные гормональные препараты отнесены к группе микро- и низкодозированных контрацептивов с малыми дозами этинилэстрадиола и прогестагенами третьего поколения [15].

КВВ во всех случаях протекал в виде острого воспалительного процесса. Доминирующий возбудитель — *C. albicans* (94,4%), значительно реже выделяли *C. krusei* (3,6%), *C. parapsilosis* (2,0%). Клинические проявления острого КВВ у женщин, применяющих гормональную контрацепцию, не имели каких-либо отличительных особенностей.

У женщин, использующих гормональные контрацептивы в течение 12 месяцев, независимо от путей их введения (пероральный, влагалищный — контрацептивное кольцо, трансдермальная контрацептивная система), имел место лишь один эпизод острого КВВ.

Таким образом, частота острого КВВ у женщин, использовавших различные виды гормональной контрацепции, составила 57,8%. В группе обследованных больных клинические особенности КВВ отсутствовали. Влияния комбинированных контрацептивных препаратов на вероятность развития хронического рецидивирующего кандидоза гениталий не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов А.В., Решетько О.В., Луцевич К.А. Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиций фармакоэпидемиологии и доказательной медицины // Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 34-47.
2. Мирзабалаева А.К. Инфекционные вульвовагиниты: клиническая проблема и пути её решения // Акуш. и гинекол. — 2005. — № 6. — С. 51-55.
3. Серов О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 1. — С. 60-62.
4. Прилепская В.М., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном вагинозе // Рус. Мед. Журн. — 1998. — Т. 6, № 5. — С. 21-24.
5. Ткаченко Л.В., Углова Н.Д., Жукова С.И. Эффективные схемы лечения острого и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // Рус. Мед. Журн. — 2003. — Т. 11, № 16. — С. 2-4.
6. Кисина В.И. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: перспективы лечения орунгалом (итраконазолом) // В помощь практикующему врачу. — 2003. — № 3. — С. 46-49.
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неопаретивная гинекология. — СПб: «Сотис», 2002. — 201 с.
8. Тихомиров А.А., Олейник Ч.Г. Обеспечение репродуктивного здоровья в интергенетическом интервале // Рус. Мед. Журн. — 2005. — Т. 13, № 1. — С. 3-6.
9. Fidel P.L. Immunity in vaginal candidiasis // Current Opinion in Infectious Diseases. — 2005. — Vol. 18. — P. 107-111.
10. Eschenbach D.A. Chronic Vulvovaginal Candidiasis // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 9.
11. Wilton et al. Relative Risk of Vaginal Candidiasis: Antibiotics and antidepressants.
12. Baeten J.M., Nyange P.M. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a perspective study // Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 8, № 2. — P. 380-385.
13. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D. et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study // Am. J. Obstet and Gynecol. — 2004. — Vol. 190, № 3. — P. 644-653.
14. Beigi R.H., Meyn L.A. et al. Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: A Longitudinal study // Am. Coll. of obstetricians and Gynecologists. — 2004, November. — Vol. 104, № 5, Part 1. — P. 926-930.
15. Margariti P.A., Astorri A.L. Mycotic Vulvovaginitis // Recent Prog. Med. — 1997 Oct. — Vol. 88, № 10. — P. 479-484.

Поступила в редакцию журнала 25.12.2007

Рецензент: Е.А.Островская

