

Оптимизация комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в амбулаторной практике

К.М.н. И.В. Нейфельд, профессор И.Е. Рогожина, И.Н. Скупова

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В настоящее время наблюдается тенденция к возрастанию хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВБК), что обусловлено вирулентностью грибов рода *Candida* и их адаптивностью к антимикотической терапии, многообразием клинической симптоматики, частыми сопутствующими заболеваниями, как генитальными, так и экстрагенитальными.

Цель: повышение эффективности лечения пациенток с ХРВБК путем коррекции местных иммунологических нарушений в условиях амбулаторно-поликлинического звена.

Материал и методы: в проспективное исследование были включены 100 женщин с рецидивирующим ВБК. Пациентки основной группы (n=50) в отличие от группы сравнения (n=50) до антимикотиков получали Галавит® (100 мг) ректально по схеме: в течение первых 5 дней – ежедневно, далее 5 доз – через 48 ч, последние 10 доз – через 72 ч; итраконазол (200 мг/сут на протяжении 3 дней) принимали с 15-й дозы Галавита®. Комплексное клинико-микробиологическое, иммунологическое обследование проводилось трижды: исходно, после курса лечения, спустя 6 мес. после терапии.

Результаты: в основной группе после терапии нормализовались фагоцитарная, секреторная, биоцидная функции нейтрофильных гранулоцитов; IL-1β/IL4 и IFNγ/IL4 были выше аналогичных параметров у женщин группы сравнения в 3 и 2,8 раза, а спустя 6 мес. после лечения – в 2,8 и 2,9 раза соответственно. В основной группе в отличие от группы сравнения после курса терапии в 1,2 раза чаще достигнуты клинико-лабораторные критерии излеченности, в 2 раза реже встречалось кандидоносительство; спустя 6 мес. в 2,1 раза реже возникали рецидивы, в 2,2 раза реже отмечалось кандидоносительство.

Заключение: комплексное лечение ХРВБК, включающее наряду с антимикотиками аминоксидогидрофталазиндион натрия (Галавит®), способствует нормализации функционально-метаболической активности макрофагов и формированию полноценного иммунного ответа по Th1-типу на уровне цервик-вагинальной зоны, что значительно улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, локальный иммунитет, иммуномодулирующая терапия, Галавит®, аминоксидогидрофталазиндион натрия.

Для цитирования: Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н. Оптимизация комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в амбулаторной практике // РМЖ. 2017. № 2. С. 91–97.

ABSTRACT

Optimization of ambulatory treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis

Neufeld I.W., Rogozhina I.E., Skupova I.N.

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky

There is a tendency to an increase in chronic recurrent vulvovaginal candidiasis (CRVVC), caused by *Candida* fungi virulence and adaptability to antimycotic therapy, and the variety of clinical symptoms, often associated with genital and extragenital diseases.

Objective: Improving the efficiency of the ambulatory treatment of patients with CRVVC by correction of the local immunological disorders.

Patients and methods: The prospective study included 100 women with recurrent VVC. In contrast to the comparison group (n=50) the patients of the control group (n=50) received Galavit® (100 mg) rectally before antifungals according to the scheme: each day during the first 5 days, then 5 doses - every 48 hours and the last 10 doses - every 72 hours; they also took Itraconazole (200 mg per day for 3 days) beginning with the 15-th dose of Galavit®. Complex clinical, microbiological, and immunological examination was conducted three times: at baseline, after treatment, 6 months after therapy.

Results: After the treatment the phagocytic, secretory and biocidal functions of neutrophilic granulocytes were normalized in the control group; IL-1β/IFN-γ and IL4/IL4 were 3- and 2.8-times higher than in the comparison group, and 2.8 and 2.9 times higher after 6 months period. After the treatment the clinical and laboratory criteria of cure were achieved 1.2 times more often in the control group, *Candida* carrier state occurred 2 times less frequently; 6 months later the recurrence rate was 2.1 times lower and *Candida* carrier state occurred 2.2 times less frequently.

Conclusion: A complex antifungal treatment of CRVVC added with aminodehydroabietic sodium (Galavit®) contributes to normalization of the functional metabolic activity of macrophages and the formation of a full immune response of Th1-type in the cervico-vaginal area, thus significantly improving the results of treatment.

Key words: chronic recurrent vulvovaginal candidiasis, local immunity, immunomodulating therapy, Galavit®, aminodihydrophthalazinedione sodium.

For citation: Neufeld I.W., Rogozhina I.E., Skupova I.N. Optimization of ambulatory treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis // RMJ. 2017. № 2. P. 91–97.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) относится к наиболее распространенным заболеваниям урогенитального тракта, при этом отмечается, что в репродуктивном возрасте 1 эпизод заболевания переносят 75% женщин, 2 и более – 40–45% [1]. В настоящее время наблюдается тенденция к возрастанию встречаемости длительно текущих, рецидивирующих форм ВВК [2–4], обусловленная наличием следующих факторов: разноликостью и вирулентностью грибов рода *Candida*; многообразием клинической симптоматики; сложностью нивелирования фоновых заболеваний, как генитальных, так и экстрагенитальных; адаптивностью грибов к антимикотической терапии. Одновременно с этим регистрируется увеличение удельного веса хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВВК), вызываемого *non-albicans* видами грибов рода *Candida*, обладающих зачастую генетически детерминированной или появляющейся в процессе лечения резистентностью к наиболее широко используемым противогрибковым препаратам [5].

Вопрос о причинах формирования рецидивирующего ВВК не решен окончательно, т. к. возникновение рецидивов возможно и у женщин, не имеющих общеизвестных факторов риска, провоцирующих обострение заболевания [3]. С учетом накопленных на сегодняшний день сведений о механизмах резистентности и саногенеза кандидозной инфекции особое внимание исследователи, занимающиеся проблемой ХРВВК, направляют на изучение вопросов функционирования и регуляции локальных подсистем иммунитета, в частности иммунитета слизистых генитального тракта, акцентуации его роли в механизмах рецидивирования *Candida*-инфекции [1, 6–9].

Исходя из этого обоснованным подходом является применение в схемах лечения ХРВВК иммуномодулирующих препаратов [10]. Однако попытки включения в комплекс лечебных мероприятий некоторых иммунопрепаратов несколько повысили эффективность лечения, но не решили проблемы полностью [1, 4]. Это связано с отсутствием направленного назначения этих препаратов, многообразием и неоднозначностью представлений об иммунных реакциях со стороны слизистых в случаях *Candida*-ассоциированных инфекций [1, 3, 9, 11]. Вместе с тем учет возможностей от-

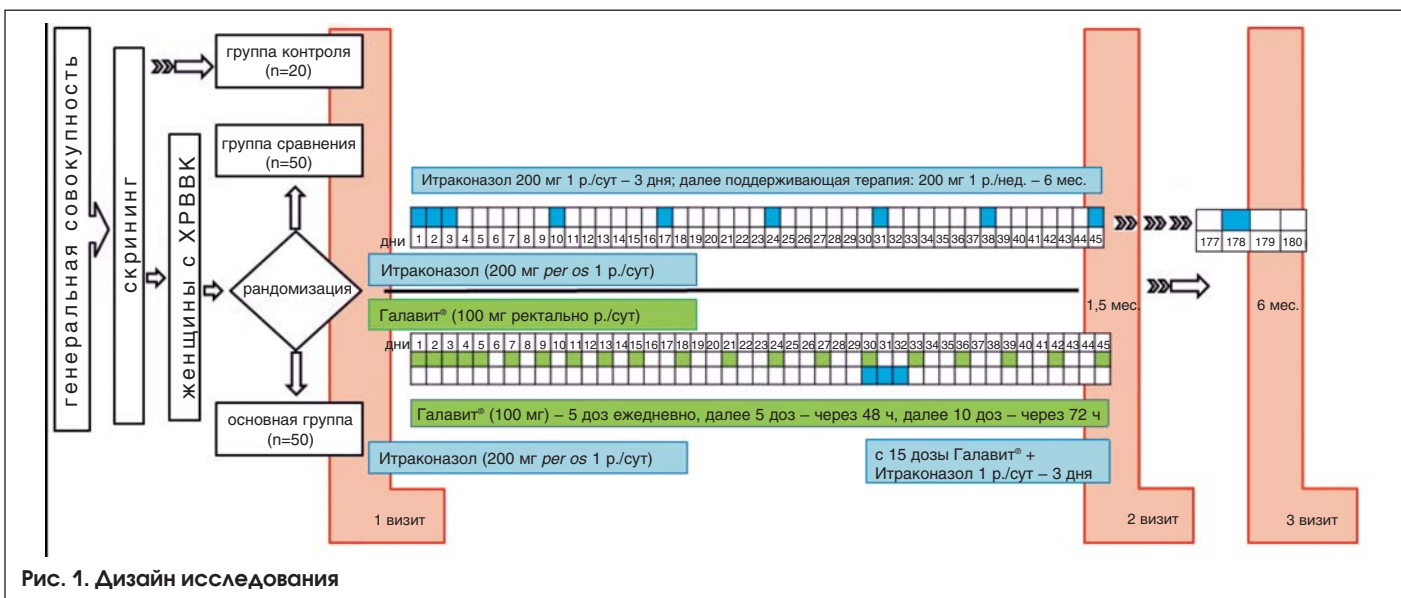
дельно взятых препаратов, способных осуществлять коррекцию на уровне субпопуляций иммунорегуляторных клеток, возможно, позволит выделить способы терапии ХРВВК, направленные, с одной стороны, на наиболее полную микробиологическую санацию, а с другой – на нормализацию локальной иммунореактивности клеток слизистой оболочки влагалища.

Цель: повышение эффективности лечения пациенток с рецидивирующим ВВК путем коррекции местных иммунологических нарушений в условиях амбулаторно-поликлинического звена.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 100 женщин с рецидивирующим ВВК, средний возраст пациенток составил $29,2 \pm 2,4$ года. Обязательным условием включения в группу исследования являлось полученное от пациенток письменное добровольное согласие. Критериями исключения из исследования являлись: наличие инфекций, передаваемых половым путем, бактериального вагиноза, ВИЧ, гепатита, беременности, соматических заболеваний в стадии декомпенсации, онкологических заболеваний, эндокринопатий; прием гормональных контрацептивных средств; применение противогрибковых, антибактериальных, антисептических препаратов в течение 2-х мес., предшествующих обследованию.

Все пациентки, удовлетворяющие критериям включения/исключения, случайным образом были подразделены на 2 группы. Основную группу составили 50 женщин, которые по поводу обострения хронического ВВК наряду с проводимой противогрибковой терапией получали лечение препаратом Галавит® (аминодигидрофталазиндион натрия, ООО «Сэлвим», Россия). Галавит® назначался до проведения антимикотической терапии в виде ректальных суппозиторий (100 мг) однократно на ночь по схеме [13]: в течение первых 5 дней – ежедневно, последующие 5 доз – через 48 ч, последние 10 доз – через 72 ч; курс составил 20 суппозиторий. В схему лечения с 15-й дозы препарата Галавит® добавлялся с учетом чувствительности изолятов грибов *Candida* системный антимикотик – итраконазол (Румикоз®) по 200 мг 1 р./сут на протяжении 3 дней. Пациенткам группы сравнения (n=50) лечение ХРВВК проводилось со-



гласно общепринятым критериям в соответствии с чувствительностью грибов по схеме [2–4]: итраконазол (Румикоз®) по 200 мг 1 р./сут на протяжении 3 дней с последующей поддерживающей терапией (по 200 мг 1 р./нед. на протяжении 6 мес.). Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрастному критерию с исследуемыми группами. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. За время наблюдения пациентки рассматриваемых нами групп были обследованы трижды: 1-й визит – до начала лечения, 2-й визит – на 46 сут терапии (обусловлено завершением схемы лечения рецидива ВВК в основной группе предлагаемым нами способом [13]), 3-й визит – через 6 мес. наблюдения.

В работе нами были использованы общепринятые методы исследования: физикальный, иммунологический, бактериоскопический, бактериологический. Оценка эффективности терапии проводилась по динамике основных клинических проявлений, особенностям иммунологического статуса, результатам культуральных исследований на среде Сабуро и микроскопии мазка. При помощи тест-системы Fungiscreen (BIO RAD) осуществлялась видовая идентификация возбудителей ВВК; *in vitro* диско-диффузионным методом проводилось определение чувствительности выделенных культур *Candida spp.* к антимикотикам [14]. Иммуноглобулины определяли методом простой радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических стандартных сывороток по Mancini et al. [15]. На иммуноферментном анализаторе ACCENT (Финляндия) с помощью наборов-диагностикомов производства ООО «Цитокин» (Россия, г. Санкт-Петербург) опреде-

ляли спектр про- и противовоспалительных цитокинов. Фагоцитарную активность оценивали в тесте с живой культурой *Staphylococcus aureus*; фагоцитарный показатель и фагоцитарное число нейтрофилов вычисляли по В.М. Берману и Е.М. Славской; кислородозависимый метаболизм изучали в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте; проводился расчет функционального резерва нейтрофилов; нефелометрическим методом на аппарате СФЭК-56 определяли лизоцимную активность вагинального секрета и уровень лизоцима [16].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. С целью выбора методики статистического анализа проведена проверка соответствия изучаемых количественных показателей закону нормального распределения на основе критерия Шапиро – Уилка [17]. Сравнение переменных выполнялось при помощи критерия Вилкоксона, сравнение групп – при помощи U-критерия Манна – Уитни; для оценки статистической значимости различий использовались параметрические и непараметрические методы [17].

Результаты

Согласно полученным результатам женщины основной группы и группы сравнения страдали ХРВВК в среднем $4,8 \pm 1,7$ года, при этом в течение 12 мес. рецидивы у них отмечались в среднем до $5,2 \pm 1,4$ раза ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ клинико-anamnestических (табл. 1) и лабораторных (табл. 2) данных исходного статуса пациенток установил сопоставимость рассматриваемых групп по всем анализируемым параметрам ($p > 0,05$) и

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических параметров у пациенток с ХРВВК

Анализируемый параметр	Основная группа (n=50)			Группа сравнения (n=50)		
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Субъективные симптомы						
Отсутствие жалоб	0 (0%)	46 (92%) ^z	41 (82%) ^z	0 (0%)	40 (80%)	31 (62%)
Зуд в области НПО	49 (98%)	2 (4%) ^z	3 (6%) ^z	49 (98%)	8 (16%)	12 (24%)
Жжение в области НПО	44 (88%)	2 (4%) ^z	3 (6%) ^z	45 (90%)	7 (14%)	9 (18%)
Зуд, жжение при мочеиспускании	12 (24%)	2 (4%) ^z	2 (4%) ^z	11 (22%)	3 (6%)	8 (16%)
Болезненность НПО в покое	8 (16%)	1 (2%) ^z	1 (2%) ^z	9 (18%)	3 (6%)	3 (6%)
Болезненность в области НПО при коитусе	5 (10%)	1 (2%) ^z	1 (2%) ^z	4 (8%)	2 (4%)	2 (4%)
Клинические проявления						
Отек вульвы	34 (68%)	0 (0%)	1 (2%) ^z	35 (70%)	1 (2%) ^z	4 (8%)
Гиперемия вульвы	37 (74%)	0 (0%)	2 (4%) ^z	36 (72%)	3 (6%) ^z	7 (14%)
Отек влагалища	15 (30%)	0 (0%)	1 (2%) ^z	16 (32%)	1 (2%) ^z	4 (8%)
Гиперемия влагалища	41 (82%)	2 (4%) ^z	3 (6%) ^z	42 (84%)	4 (8%)	9 (18%)
Сухость слизистой влагалища	4 (8%)	0 (0%)	1 (2%) ^z	3 (6%)	1 (2%) ^z	2 (4%)
Трещины в области задней спайки, перианальной области	14 (28%)	1 (2%) ^z	1 (2%) ^z	13 (26%)	4 (8%)	4 (8%)
Эрозии, эксфолиации вульвы	23 (46%)	1 (2%) ^z	2 (4%) ^z	22 (44%)	5 (10%)	8 (16%)
Характер выделений:						
скудные	5 (10%)	4 (8%) ^z	5 (10%) ^z	4 (8%)	3 (6%)	2 (4%)
умеренные	32 (64%)	40 (80%)	44 (88%)	31 (62%)	42 (84%)	44 (88%)
обильные	13 (26%)	6 (12%)	1 (2%) ^z	15 (30%)	5 (10%)	4 (8%)
слизистые	0 (0%)	42 (84%) ^z	41 (82%) ^z	0 (0%)	38 (76%)	29 (58%)
слизисто-желтые	3 (6%)	5 (10%) ^z	1 (2%) ^z	4 (8%)	3 (6%)	4 (8%)
«молочные»	11 (22%)	2 (4%) ^z	2 (4%) ^z	9 (18%)	4 (8%)	7 (14%)
«творожистые»	36 (72%)	1 (2%) ^z	6 (12%) ^z	37 (74%)	5 (10%)	10 (20%)

Примечание: n – количество обследованных; z – достоверность различий ($p < 0,05$) показателей основной группы по отношению к аналогичным параметрам группы сравнения

выявил особенности рецидивирующего течения хронического ВВК, заключающиеся в том, что в 86% случаев ХРВВК был обусловлен *Candida albicans*, на втором месте по распространенности оказалась *Candida glabrata* (6%); *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и *Candida parapsilosis* (в ассоциациях с *C. albicans* и самостоятельно) определялись, соответственно, в 4%, 3% и 1% случаев.

Обращает на себя внимание тот факт, что побочных эффектов, индивидуальной непереносимости, а также нежелательных явлений при проведении лечения ХРВВК у пациенток рассматриваемых нами групп не было зарегистрировано.

После завершения терапии у пациенток обеих групп нами выявлено статистически значимое уменьшение интенсивности всех субъективных симптомов и клинических проявлений по сравнению с исходными данными (табл. 1). Однако в ходе сравнительного анализа эффективности проводимой терапии нами были обнаружены достоверные различия между группами к визиту 2 (табл. 1). Так, в основной группе клинические проявления ХРВВК купировались у абсолютного большинства пациенток: явлений отека, гиперемии как вульвы, так и влагалища не было выявлено ни в одном случае; нивелирована сухость слизистой влагалища; остальные симптомы встречались в единичных случаях, при этом их частота не превышала 4%. В то время как в группе сравнения динамика клинических проявлений по всем анализируемым нами параметрам симптомокомплекса ХРВВК была менее выраженной; более того, у ряда женщин сохранялись признаки заболевания, причем встречаемость некоторых из них достигала более 10% (табл. 1). Наблюдаемое снижение интенсивно-

сти жалоб и клинических проявлений заболевания сопровождалось уменьшением случаев выделения во влагалищном отделяемом *Candida spp.* При этом лабораторные показатели (табл. 2) значительно различались в зависимости от применяемого метода лечения.

При оценке клеточных факторов вагинального секрета (табл. 2) установлено, что исходно у пациенток с ХРВВК общее число лейкоцитов и количество жизнеспособных нейтрофилов были достоверно выше аналогичных показателей у здоровых женщин ($p < 0,05$). В процессе лечения эти показатели нормализовались у пациенток основной группы и сохранялись таковыми во время всего наблюдения, в группе сравнения наметилась лишь тенденция к их снижению (табл. 2). Фагоцитарное число у пациенток основной группы ко времени визита 2 увеличилось в 2 раза, в то время как в группе сравнения возрастание произошло в 1,3 раза (табл. 2; $p < 0,05$).

При изучении функциональной активности нейтрофилов вагинального секрета у пациенток с ХРВВК было установлено исходное снижение активности и интенсивности фагоцитоза по сравнению с аналогичными параметрами в группе контроля (табл. 2; $p < 0,05$). После проведенного лечения, как представлено в таблице 2, у пациенток основной группы отмечалось возрастание активности фагоцитоза на 61,2%, а интенсивности фагоцитоза – на 18,2%; в то время как повышение аналогичных параметров у пациенток группы сравнения составило 35,8% и 10,5% соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Исходно как в основной группе, так и в группе сравнения нами зарегистрировано повышение спонтанной и индуцированной НСТ-активности нейтрофилов вагинального

Таблица 2. Сравнительная характеристика иммунологических показателей вагинального секрета у пациенток

Показатель	Группа контроля (n=20) *	Основная группа (n=50)			Группа сравнения (n=50)		
		Визит 1 ^x	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,78 \pm 0,4	8,65 \pm 0,1	5,1 \pm 0,09 ^z	3,02 \pm 0,1 ^y	8,33 \pm 0,09	7,8 \pm 0,08	5,3 \pm 0,04
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2,3 \pm 0,22	8,4 \pm 0,38	5,2 \pm 0,21 ^z	3,3 \pm 0,22 ^y	8,61 \pm 0,42	6,7 \pm 0,32	4,6 \pm 0,27
Нейтрофилы, %	95,7 \pm 2,5	99,2 \pm 0,1	97,1 \pm 2,5 ^z	96,1 \pm 2,2 ^y	99,3 \pm 0,1	98,4 \pm 0,4	97,6 \pm 0,3
Фагоцитарное число, у. е.	1,4 \pm 0,07	1,1 \pm 0,04	2,2 \pm 0,08 ^z	1,6 \pm 0,07 ^y	1,2 \pm 0,04	1,5 \pm 0,03	1,3 \pm 0,08
Активность фагоцитов, %	35,3 \pm 1,1	24,5 \pm 0,9	39,5 \pm 0,9 ^z	35,7 \pm 0,8 ^y	24,6 \pm 0,8	33,4 \pm 0,8	31,1 \pm 0,9
Интенсивность фагоцитоза, у. е.	1,87 \pm 0,1	1,65 \pm 0,2	1,95 \pm 0,4 ^z	1,79 \pm 0,5 ^y	1,62 \pm 0,1	1,79 \pm 0,5	1,71 \pm 0,6
НСТ-спонтанный, %	17,6 \pm 1,7	24,2 \pm 1,9	18,4 \pm 2,1 ^z	17,9 \pm 2,1 ^y	23,9 \pm 1,4	21,6 \pm 2,4	21,8 \pm 2,5
НСТ-индуцированный, %	37,2 \pm 0,8	46,2 \pm 0,7	45,7 \pm 0,6 ^z	37,9 \pm 0,9 ^y	46,3 \pm 0,8	43,2 \pm 0,6	42,1 \pm 0,6
Функциональный резерв нейтрофилов, у. е.	2,11 \pm 0,21	1,91 \pm 0,17	2,48 \pm 0,12 ^z	2,12 \pm 0,26 ^y	1,94 \pm 0,32	2,00 \pm 0,22	1,93 \pm 0,29
Лизосомальная активность нейтрофилов, %	3,64 \pm 2,01	17,2 \pm 2,2	6,6 \pm 1,4 ^z	7,1 \pm 1,6 ^y	17,3 \pm 2,7	10,8 \pm 2,1	11,2 \pm 1,5
Лизосим, мкг/л	34,61 \pm 1,8	25,44 \pm 1,7	35,8 \pm 1,6 ^z	34,92 \pm 1,8 ^y	25,63 \pm 1,6	29,98 \pm 1,5	26,66 \pm 1,7
slg A, мкг/мл	1,1 \pm 0,06	0,58 \pm 0,03	0,99 \pm 0,04 ^z	0,96 \pm 0,06 ^y	0,57 \pm 0,03	0,82 \pm 0,06	0,63 \pm 0,08
IgI M, г/л	0,56 \pm 0,04	0,55 \pm 0,05	0,56 \pm 0,03	0,56 \pm 0,06	0,56 \pm 0,04	0,55 \pm 0,06	0,55 \pm 0,05
IgI G, г/л	3,67 \pm 0,07	3,98 \pm 0,06	3,71 \pm 0,06 ^z	3,66 \pm 0,03	3,97 \pm 0,07	3,84 \pm 0,06	3,74 \pm 0,08
IL-1 β спонтан., пг/мл	34,6 \pm 0,21	17,8 \pm 0,21	36,4 \pm 0,21 ^z	35,2 \pm 0,21 ^y	18,4 \pm 0,21	22,6 \pm 0,21	21,9 \pm 0,21
INF- γ , пг/мл	2,4 \pm 0,03	0,91 \pm 0,05	2,53 \pm 0,04 ^z	2,49 \pm 0,07 ^y	0,93 \pm 0,04	1,67 \pm 0,07	1,49 \pm 0,05
IL-4, пг/мл	0,42 \pm 0,05	0,79 \pm 0,07	0,36 \pm 0,08 ^z	0,4 \pm 0,05 ^y	0,78 \pm 0,08	0,67 \pm 0,07	0,69 \pm 0,08
IL-1 β /IL-4	82,38	22,53	101,11 ^z	88,00 ^y	23,59	33,73	31,74
INF- γ /IL-4	5,71	1,15	7,03 ^z	6,23 ^y	1,19	2,49	2,16

Примечание: n – количество обследованных; * – достоверность различий между показателями практически здоровых женщин и пациенток с ХРВВК до лечения ($p < 0,05$); x – отсутствие достоверных отличий между исходными параметрами пациенток основной группы и группы сравнения ($p > 0,05$); z – достоверность различий в аналогичных параметрах у пациенток основной группы и группы сравнения после лечения ($p < 0,05$); y – достоверность различий в аналогичных параметрах у пациенток основной группы и группы сравнения через 6 мес. наблюдения ($p < 0,05$).

секрета в отличие от аналогичных показателей в группе контроля (табл. 2). Ко времени визита 2 у пациенток основной группы отмечались снижение индуцированной НСТ-активности ($p < 0,05$) и нормализация спонтанной НСТ-активности ($p < 0,05$); у женщин группы сравнения – уменьшение вышеупомянутых параметров ($p < 0,05$), нормализации их значений достигнуто не было. У пациенток с ХРВБК функциональный резерв нейтрофилов исходно был ниже нормы (табл. 2); после завершения терапии в основной группе наблюдалось его повышение в 1,3 раза ($p < 0,05$), тогда как в группе сравнения возрастание этого показателя было незначительным ($p > 0,05$).

В ходе изучения лизосомальной активности нейтрофилов нами установлено повышение содержания лизосом у женщин с ХРВБК по сравнению с аналогичным параметром у здоровых ($p < 0,05$). Во время визита 2 в основной группе зарегистрировано достоверное снижение данного показателя относительно исходных значений в 2,6 раза, в группе сравнения – в 1,6 раза (табл. 2).

После завершения терапии у пациенток основной группы отмечались рост уровня лизоцима в вагинальном секрете на 40,7% ($p < 0,05$) и увеличение sIgA на 70,7% ($p < 0,05$), причем значения вышеупомянутых параметров через полгода наблюдения сохранялись практически на достигнутом уровне (табл. 2). В группе сравнения к визиту 2 была установлена менее выраженная тенденция к возрастанию данных показателей: содержание лизоцима возросло на 17% ($p < 0,05$), sIgA – на 43,9% ($p < 0,05$); ко времени визита 3 было зафиксировано возвращение значений вышеупомянутых параметров практически к исходным данным (табл. 2).

У пациенток обеих групп достоверно значимых изменений в уровнях IgM на протяжении всего исследования не зарегистрировано ($p > 0,05$). После терапии ХРВБК было отмечено уменьшение уровня IgG в обеих группах, причем значение данного показателя у пациенток основной группы во время визитов 2 и 3 было достоверно ниже аналогичного показателя у женщин группы сравнения (табл. 2).

Анализируя параметры цитокинового статуса, мы отметили, что после лечения у пациенток обеих групп отмечалось повышение уровней провоспалительных цитокинов: при этом по сравнению с исходными данными возраст-

ание IL-1 β у пациенток основной группы происходило в 2 раза, группы сравнения – в 1,2 раза ($p < 0,05$), IFN γ – в 2,8 и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2). Терапия ХРВБК способствовала снижению уровня противовоспалительного цитокина IL-4 (табл. 2), причем его понижение в основной группе было более значимым (в 2,2 раза), чем в группе сравнения (в 1,2 раза). Спустя 6 мес. мониторинга концентрации цитокинов у пациенток основной группы, в отличие от аналогичных параметров женщин группы сравнения, находились в пределах допустимых значений нормального диапазона (табл. 2).

Более того, нами в качестве дополнительного критерия направленности дифференцировки Th0-клеток были введены коэффициенты, характеризующие соотношение про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1 β /IL4 и IFN γ /IL4. Эти коэффициенты у пациенток основной группы после завершения терапии были достоверно выше аналогичных параметров у женщин группы сравнения в 3 и 2,8 раза, а через 6 мес. после лечения – в 2,8 и 2,9 раза соответственно (табл. 2). Причем через 6 мес. после терапии у пациенток основной группы изучаемые коэффициенты активности цитокинов не отличались от контроля (рис. 2; $p > 0,05$). Это, на наш взгляд, обусловлено тем, что благодаря иммуномодулирующим свойствам Галавита® через 6 мес. после терапии концентрации IL-1 β в цервикальной слизи почти в 2 раза, а уровень IFN γ – в 2,8 раза превышает исходные значения (табл. 2). У пациенток группы сравнения коэффициенты IL-1 β /IL4 и IFN γ /IL4 на рассматриваемых нами сроках хотя и несколько повысились по сравнению с исходными значениями, но по-прежнему находились на достоверно более низком уровне по сравнению с контролем (рис. 2).

Сравнительная характеристика эффективности проводимой терапии ХРВБК у пациенток рассматриваемых нами групп представлена в таблице 3.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, несомненным лидером среди *Candida spp.* при ХРВБК является *Candida albicans* (в 86% случаев), *non-albicans* виды грибов рода

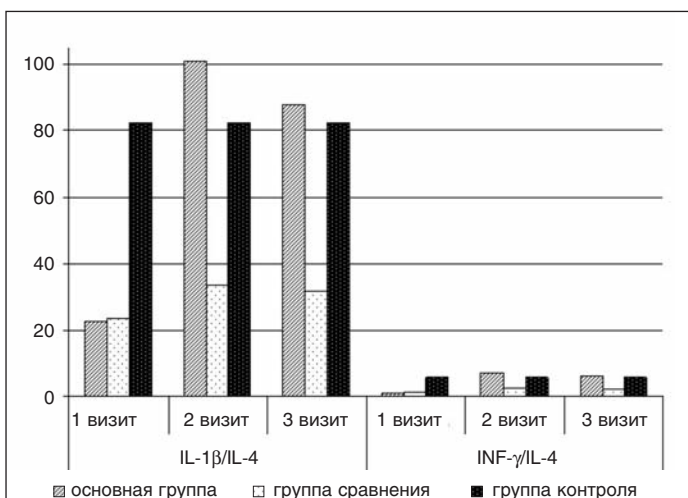


Рис. 2. Сравнительная характеристика соотношений цитокинов провоспалительной и противовоспалительной направленности у пациенток

Таблица 3. Сравнительная характеристика эффективности проводимой терапии ХРВБК

Критерий эффективности	Основная группа, n=50 (итраконазол + Галавит®*)	Группа сравнения, n=50 (итраконазол)
Визит 2 (после лечения)		
Отсутствие эффекта от терапии	4 (8%) ^z	10 (20%)
Клинико-лабораторное излечение	44 (88%) ^z	36 (72%)
Кандидоносительство	2 (4%) ^z	4 (8%)
Визит 3 (через 6 мес. после лечения)		
Кандидоносительство	5 (10%) ^z	11 (22%)
Рецидив	9 (18%) ^z	19 (38%)
Средняя продолжительность ремиссии до первого рецидива после лечения, мес.	2,8±0,7 ^z	0,9±0,5
Среднее количество рецидивов	1,8±0,6 ^z	3,8±0,4

Примечание: n – количество обследованных; * – назначение Галавита® согласно предложенному нами способу введения; z – достоверность различий ($p < 0,05$) показателя основной группы по отношению к аналогичному параметру группы сравнения

Candida были представлены в 14% случаев. Данный факт согласуется с имеющимися научными сведениями [1–3, 5, 8], более того, работы ряда авторов [4, 18, 19] свидетельствуют о почти двукратном увеличении за последнее десятилетие заболеваемости ХРВБК, вызванного *non-albicans* видами.

Вопрос о причинах и механизмах возникновения рецидивов ВБК не решен окончательно [1, 3], однако ведущее значение большинство исследователей придают локальным иммунным нарушениям [9, 11, 20].

Согласно результатам данной работы, манифестация ХРВБК сопровождалась небольшим повышением содержания лейкоцитов и количества жизнеспособных нейтрофилов, что, по-видимому, отражает активацию воспалительного процесса при ХРВБК, т. к. известно, что ключевым этапом в защите организма от внедрения антигена является выход нейтрофилов, своеобразного «отряда быстрого реагирования», к месту инвазии микроорганизма для решения своих эффекторных задач [16, 20]. Маловыраженной местной лейкоцитарной реакции сопутствовала фагоцитарная, секреторная, биоцидная дисфункция нейтрофильных гранулоцитов: снижение фагоцитарного числа, активности и интенсивности фагоцитоза, увеличение лизосомальной активности нейтрофилов. Полученный у пациенток при рецидиве ХРВБК более низкий коэффициент функционального резерва нейтрофилов по сравнению с контролем (табл. 2) свидетельствует об уменьшении кислородзависимого микробицидного потенциала гранулоцитов при *Candida*-инфекции.

Установленное нами в цервика-вагинальном содержимом у пациенток основной группы и группы сравнения исходное низкое содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , ИНФ- γ) на фоне повышенных значений противовоспалительных (IL-4) указывает на наличие у женщин с ХРВБК недостаточно эффективного в противоинфекционной защите Th2-иммунного ответа, способствующего рецидивирующему течению ХРВБК. Данный факт подтверждается наблюдаемым у пациенток с ХРВБК понижением уровня лизоцима, что, согласно литературным данным [20], может быть связано с дефектом макрофагального звена иммунологической защиты.

Полученные нами данные, характеризующие локальный иммунный статус при кандидозной инфекции, послужили патогенетическим обоснованием для разработки способа терапии ХРВБК, заключающегося в назначении аминоксидогидрофталазиндиона натрия (Галавит®) с последующим включением в схему лечения системного антимикотика [13].

Результаты сравнительного исследования свидетельствуют о том, что сочетанное с антимикотиком назначение Галавита®, обладающего наряду с иммуномодулирующими свойствами и противовоспалительным действием [12], является более эффективным в лечении ХРВБК по сравнению с проведением противогрибковой монотерапии (табл. 3). Так, после завершения курса лечения ХРВБК предложенным нами способом в отличие от традиционного в 1,2 раза чаще были достигнуты клинико-лабораторные критерии излеченности, в 2 раза реже встречалось рецидивное заболевание. Более того, монотерапия системным антимикотиком у пациенток группы сравнения, согласно нашим результатам, не позволила достичь сохранения клинической ремиссии на длительный срок (табл. 3), что согласуется и с литературными научными данными [1,

2–4]. В то время как комбинированная терапия ХРВБК, включающая наряду с антимикотиком назначение иммуномодулирующего препарата Галавит®, по сравнению с проведением только этиотропного лечения позволила уменьшить частоту возникновения рецидивов через 6 мес. в 2,1 раза, кандидоносительство – в 2,2 раза, а также увеличить среднюю продолжительность периода ремиссии (табл. 3).

Указанные выше различия в эффективности рассмотренных методов лечения ХРВБК обосновываются установленными нами характеристиками местного иммунного статуса.

Согласно результатам нашего исследования, после курса терапии ХРВБК у пациенток, получавших только системную антимикотическую терапию, не происходит на местном уровне восстановления ряда показателей функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов (общего количества лейкоцитов, фагоцитарной и лизосомальной активности); сохраняются сниженные концентрации sIgA и лизоцима; отмечается небольшое возрастание концентраций ИНФ- γ , IL-1 β при сохранении повышенных значений IL-4. Вероятно, дисбаланс одного из основных вышеупомянутых микробицидных и хемотаксических факторов, усугубляющийся в течение полугода наблюдения, создает предпосылки для возникновения рецидива ВБК.

Включение Галавита® в схему лечения ХРВБК индуцирует активацию иммунокомпетентных клеток слизистых цервика-вагинальной зоны, что обуславливает, как показали результаты нашего исследования, активацию параметров местного иммунитета и способствует более полноценной элиминации *Candida spp.* По-видимому, иммунокорректирующее действие препарата приводит к нормализации фагоцитарной активности нейтрофилов (повышению поглотительной, переваривающей способностей) и стимулированию метаболических реакций фагоцитирующих клеток (нормализация НСТ-теста), что повышает резервную возможность нейтрофилов осуществлять завершённый фагоцитоз. Помимо этого, у пациенток основной группы на всех сроках наблюдения после лечения было отмечено достоверно значимое повышение уровня лизоцима – одного из факторов неспецифической защиты организма, тесно связанного с функционированием моноцитарно-макрофагальной системы [16, 20].

Отмечающиеся после терапии снижение концентрации IL-4 и значительное повышение концентрации IL-1 β , ИНФ- γ у пациенток основной группы можно объяснить обусловленной Галавитом® активацией клеток моноцитарно-макрофагальной природы с нормализацией секреции ими про- и противовоспалительных цитокинов в ответ на воздействие экзогенных *Candida spp.* Более того, у пациенток основной группы отношения ИНФ- γ /IL-4 и IL-1 β /IL-4, отражающие баланс цитокинов провоспалительной и противовоспалительной направленности, при мониторинге после лечения ХРВБК были достоверно выше аналогичных параметров у пациенток группы сравнения ($p < 0,05$). Установленные нами зависимости являются свидетельством того, что включение в терапию ХРВБК иммуномодулятора Галавит® способствует переклещиванию иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип, усиливая гибель грибов в фаголизосоме макрофага.

Заключение

Таким образом, патогенетически обоснованное включение в схему лечения пациенток с ХРВБК наряду с антимико-

тиками аминодигидрофалазиндиона натрия (Галавит®) приводит к восстановлению функционально-метаболической активности нейтрофилов, нормализации функционирования моноцитарно-макрофагальной системы, а также к формированию полноценного иммунного ответа по Th1-типу. Вышесказанное, несомненно, обуславливает активацию противокандидозных саногенетических механизмов и более полноценную элиминацию *Candida spp.*

Предлагаемое нами сочетание препаратов и последовательность их применения формируют рациональный фармакологический подход к терапии хронического ВВК, который, как показало проведенное исследование, позволяет поддерживать в отдаленном периоде активность иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки влагалища, что способствует удлинению периода ремиссии, заметно уменьшает частоту возникновения рецидивов и кандидоносительства.

Литература

1. Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J.S. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD AIDS*. 2011. Vol. 22(8). P. 421–429.
2. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с. [Vedenie bol'nyh s infekcijami, peredavaemymi polovym putem, i urogenital'nymi infekcijami: Klinicheskie rekomendacii / Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov. M.: Delovoj jekspress, 2012. 112 s. (in Russian)].
3. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщины: Федеральные клинические рекомендации / Прилепская В.Н., Мирзабалаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р. М., 2013. 50 с. [Diagnostika i lechenie zabolevanij, soprovozhdajushhhsja patologicheskimi vydelenijami iz polovyh putej zhenshhiny: Federal'nye klinicheskie rekomendacii / Prilepskaja V.N., Mirzabalaeva A.K., Kira E.F., Gomberg M.A., Apolihina I.A., Bajramova G.R. M., 2013. 50 s. (in Russian)].

4. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: новые критерии и международные рекомендации для врача-клинициста, основанные на принципах доказательной медицины // *Доктор.Ру*. 2011. № 9(68). С. 18–23 [Prilepskaja V.N. Vul'vovaginal'nyj kandidoz: novye kriterii i mezhdunarodnye rekomendacii dlja vracha-klinicista, osnovannye na principah dokazatel'noj mediciny // *Doktor.Ru*. 2011. № 9(68). S. 18–23 (in Russian)].
5. Олина А.А., Карпунина Т.И., Машуров М.Г. Особенности фармакокинетических свойств антимикотических препаратов и эффективность терапии вульвовагинального кандидоза // *Уральский медицинский журнал*. 2009. № 3. С. 54–58 [Olina A.A., Karpunina T.I., Mashurov M.G. Osobennosti farmakokineticheskikh svojstv antimikoticheskikh preparatov i jeffektivnost' terapii vul'vovaginal'nogo kandidoza // *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2009. № 3. S. 54–58 (in Russian)].
6. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Системная фармакотерапия микозов сегодня // *Consilium medicum*. 2004. № 1. С. 62–66 [Sergeev Ju.V., Sergeev A.Ju. Sistemnaja farmakoterapija mikofov segodnja // *Consilium medicum*. 2004. № 1. S. 62–66 (in Russian)].
7. Кузьмин В.Н. Кандидозный вульвовагинит: системный или локальный подход к адекватной терапии // *Медицинский совет*. 2011. № 11–12. С. 24–27 [Kuz'min V.N. Kandidoznyj vul'vovaginit: sistemnyj ili lokal'nyj podhod k adekvatnoj terapii // *Medicinskij sovet*. 2011. № 11–12. S. 24–27 (in Russian)].
8. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вагинальный кандидоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, принципы терапии // *Контрацепция и здоровье женщины*. 2002. № 1. С. 3–8 [Prilepskaja V.N., Bajramova G.R. Vaginal'nyj kandidoz: jetiopatogenez, klinika, diagnostika, principy terapii // *Kontracepcija i zdorov'e zhenshhiny*. 2002. № 1. S. 3–8 (in Russian)].
9. Шабашова Н.В., Мирзабалаева А.К. и др. Факторы местной иммунореактивности у женщин с хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий // *Проблемы медицинской микологии*. 2006. № 4(8). С. 19–22 [Shabashova N.V., Mirzabalaeva A.K. i dr. Faktory mestnoj immunoreaktivnosti u zhenshhin s hronicheskim recidivirujushhim kandidozom genitalij // *Problemy medicinskoj mikologii*. 2006. № 4(8). S. 19–22 (in Russian)].
10. Симбарская М.Л., Долго-Сабурова Ю.В. и др. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // *Проблемы медицинской микологии*. 2012. № 3(14). С. 32–37 [Simbarskaja M.L., Dolgo-Saburova Ju.V. i dr. Immunomodulirujushhaja terapija v kompleksnom lechenii recidivirujushhego kandidoznogo vul'vovaginita // *Problemy medicinskoj mikologii*. 2012. № 3(14). S. 32–37 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.pmj.ru>

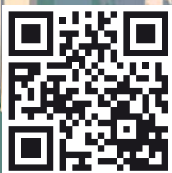
II Общероссийский семинар
13–15 апреля 2017
МОСКВА, «Рэдиссон Славянская»

«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраргументы
Московские чтения»

Материнская и перинатальная заболеваемость и смертность: удержать позиции • Мониторинг случаев near miss: не просто клинические разборы • Амбулаторная служба и дневные стационары — принимают огонь на себя? • Прегавидарная подготовка: почему не везде и не всем? • Инфект-анемия вне и во время беременности: известное и дискуссионное • Профилактика перинатальных потерь: что может врач? • Эволюция репродуктивной инфектологии: листаем календарь • Репродуктивно значимые инфекции и бесплодный брак: всегда ли знак равенства? • Репродуктивная «политика» гипоталамуса • Преждевременная недостаточность яичников • Расширение возможностей консервативного лечения миомы матки • Цервикальный скрининг в России: каковы перспективы?

«День хирурга»:

От дискуссий к трансляции операций и обратно • Влагалищная хирургия — приоритет современной гинекологии • Эндоскопические технологии: пища для критического мышления



Тел./факс: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru
Сайт: www.praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens;
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens