

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ КАНДИДОЗОВ

И. И. Куценко, И. О. Боровиков, Х. И. Горринг, И. И. Кравцов

Аннотация. В статье представлены результаты работы по изучению роли нарушений местного иммунитета в иммунопатогенезе рецидивирующего

вульвовагинального кандидоза у женщин и разработке этиопатогенетически обоснованной терапии вульвовагинальных кандидозов.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, урогенитальный кандидоз, иммунная дисфункция, Ронколейкин, биоценоз.

NEW APPROACHES TO INTEGRATED THERAPY OF RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

I. Kutsenko, I. Borovikov, Kh. Gorring, I. Kravtsov

Annotation. The article presents the results of work on the study of the role of local immunity disorders in the immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis in women and the development

of etiopathogenetically substantiated therapy for vulvovaginal candidiasis.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, urogenital candidiasis, immune dysfunction, Roncoleukin, biocenosis.

Проблема вульвовагинального (урогенитального) кандидоза (ВВК) в настоящее время является одной из важнейших в акушерстве и гинекологии. Широкая распространенность заболевания (по данным различных исследователей, от 20 до 80% женщин), разнообразные варианты грибов рода *Candida*, индуцирование развития хронических воспалительных процессов во влагалище, часто с нарушением микробных ассоциаций и присоединением патогенной микрофлоры, устойчивость ВВК к терапии и длительное течение заставляют многих исследователей обращать внимание на причины, приводящие к развитию кандидной инфекции и обуславливающие ее существование [2, 4]. Следует также отметить, что хронизация вагинального кандидоза развивается на фоне вторичных системных или чаще местных дисфункций иммунной системы различного происхождения [1, 2, 9]. Механизмы резистентности и саногенеза при данной инфекции изучены недостаточно [5].

В последнее время значительное внимание уделяется изучению местных, локальных подсистем иммунитета, в частности, иммунитету слизистых [11]. Но все же, к настоящему времени имеется выраженный дефицит и разноречивость информации о функционировании и регуляции местной иммунной системы слизистых мочевого тракта в условиях нормы и патологии, ее участия и роли в механизмах резистентности, длительной бессимптомной персистенции возбудителя, активации инфекционного процесса, саногенеза, повреждения и репарации тканей.

Клиническая эффективность лечения урогенитальных кандидозов, особенно рецидивирующих, с применением современных этиотропных препаратов с учетом чувствительности возбудителя составляет, по официальным литературным данным, 65–80% [3, 7], что послужило основанием для широкого применения неспецифических иммуномодуляторов [1, 11, 13]. Включение в комплекс лечебных мероприятий иммунопрепаратов несколько повысило эффективность терапии, однако не решило проблемы полностью [5, 8, 10, 14]. Это связано с отсутствием принципов дифференцированного направленного назначения иммуномодуляторов, подбор которых проводится

в основном эмпирически, а также с ограниченностью представлений о реакции местных иммунных механизмов слизистых мочевого тракта на эти воздействия.

В данной работе мы поставили перед собой цель изучить роль нарушений местного иммунитета в иммунопатогенезе рецидивирующих ВВК у женщин, разработать адекватную, этиопатогенетически обоснованную терапию ВВК и определить ее клиническую и иммунологическую эффективность.

Нами было обследовано 60 женщин, 26 из них — условно здоровые женщины — составили I группу (контрольную), и 34 женщины с рецидивом ВВК, получившие предлагаемую комплексную (этиотропную + иммуномодулирующую) терапию, вошли во II группу. ВВК диагностировался на основании клиники и микробиологического (цитологического и культурального) исследования. У 32 женщин (94,1%), больных вагинальным кандидозом, при применении данного исследования обнаружен дрожжевой грибок рода *Candida albicans*, у двух женщин — *Candida tropicalis* и *Candida glabrata* (5,9%).

Проводилось исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, цитохимические исследования макрофагов слизистой уретры и цервикального канала, а также определяли концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α) в сыворотке крови и в цервикальной слизи.

Больные рецидивирующим ВВК до обращения к нам получали традиционную терапию, включающую применение современных местных и пероральных антимикотиков в терапевтических дозировках с различными иммуномодуляторами (интерфероны и интерферогены).

Проведенные исследования показали, что при традиционной терапии с использованием препаратов интерферона и интерферогенов реакции местной иммунной системы слизистой, тестированные по концентрации цитокинов в цервикальной слизи и по другим тестам, оказались недостаточными, а также, что основные дисфункциональные изменения, зарегистрированные при ВВК у женщин, заключались в снижении IL-2-зависимых ее функций. В связи с данным фактом мы предлагаем

новый комплексный, патогенетически обоснованный метод лечения рецидивов, включающий топическую иммуномодулирующую терапию препаратом интерлейкина 2 — Ронколейкином (в две точки в переднюю брюшную стенку (п/к) на 3 см медиальнее *spina iliaca anterior superior* с учетом лимфооттока 1,0 мг (10^6 ЕД) по 0,5 мл трижды с интервалом 72 часа) и этиотропную терапию флуконазолом (по схеме: 50 мг 1 раз в день в течение 7 дней).

После проведения предлагаемой нами терапии клинико-микробиологическая санация, выявленная через 1 месяц после окончания лечения, наблюдалась у 89,9% больных с имевшими место рецидивами урогенитального кандидоза. У одной пациентки, несмотря на проведенное лечение, при микробиологическом исследовании обнаружен тот же штамм кандиды, что и до лечения — *Candida glabrata*. Данный факт говорит о малой чувствительности выделенного штамма к современным антимикотикам, что и подтверждено при определении чувствительности *in vitro*.

Исследование параметров системного и местного иммунитета в условиях предлагаемой терапии проводили до начала, на следующий день после окончания курса предлагаемой терапии и через месяц после окончания курса, когда уже имелись результаты клинико-микробиологического обследования.

Показано, что при введении Ронколейкина системные интерферогенные эффекты все же имели место, но были минимальными. При анализе динамики популяционного и субпопуляционного состава лимфоидных клеток слизистой цервика-вагинальной зоны у больных с рецидивами ВВК в процессе предлагаемой терапии показано, что до лечения у них отмечена выраженная дисфункция иммунной системы, которая полностью нивелировалась топическим применением Ронколейкина. Под воздействием местного применения Ронколейкина и индуцированной его введением комплексной ауто- и паракринной каскадной цитокиновой реакции произошла выраженная активация макрофагов, что нашло отражение в увеличении выявляемости детектируемых ферментов.

В условиях лечения с использованием предлагаемой терапии происходило выраженное (в 4—6 раз) увеличение концентрации основных провоспалительных цитокинов, концентрация фактора некроза опухолей (ФНО, TNF α) при этом практически не повышалась. К месячному сроку после окончания курса предлагаемой терапии цитокиновый спектр у реконвалесцентов не отличался от нормативных показателей. Более того, концентрация провоспалительных цитокинов в этот период у реконвалесцентов после рецидива ВВК, хотя и недостоверно, но была ниже аналогичных параметров группы относительно здоровых женщин.

Из всего вышеперечисленного можно сделать следующие выводы:

- При рецидивирующем ВВК у женщин наблюдаются выраженные дисфункциональные изменения со стороны местной иммунной системы слизистой мочеполовой зоны.
- При лечении ВВК с использованием традиционной терапии в значительном количестве (10—18%) отмечены рецидивы заболевания, обусловленные местной дисфункцией иммунной системы, приведшей к секвестрации живых кандид в очагах с низкой проницаемостью для антибиотиков и недостаточной активацией систем элиминации данного патогена.
- Предложен патогенетически обоснованный комплексный метод лечения рецидивирующего ВВК у женщин, включающий применение Ронколейкина и антимикотического препарата — флуконазол. Клинико-микробиологическая эффективность лечения рецидивов ВВК предлагаемым методом составила до 90% при сокращении сроков терапии, микробиологической санации очагов вторичной инфекции, способствует восстановлению нормальных функций местной иммунной системы слизистых урогенитальной зоны и созданию нормального биоценоза мочеполовой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А. С., Муравьева В. В. Микробиологическая характеристика инфекции влагалища, вызванной грибами рода *Candida* // Заболевания, передаваемые половым путем. — 2008. — №2. — С. 12—14.
2. Белянин В. Л. Особенности завязывания инфекционного процесса, вызываемого *Candida albicans* // Мед. журн. России. — 2008. — №1—2. — С. 68—70.
3. Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Современные представления о вагинальном кандидозе // Рус. мед. журнал. — 2008. — №6. — С. 301—308.
4. Сергеев А. Ю. Иммунитет при кандидозе // Иммунопатология, аллергология и инфектология. — 2009. — №1. — С. 91—99.
5. Ashman R., Bolitho E., Papadimitriou J. Patterns of resistance to *Candida albicans* in inbred mouse strains // Immunol. Cell Biol. — 2013, Jun. — 71 (Pt 3). — P. 221—225.
6. Ashman R., Papadimitriou J. Production and function of cytokines in natural and acquired immunity to *Candida albicans* infection // Microbiol. Rev. — 2015, Dec. — 59 (4). — P. 646—672.
7. Beno D., Mathews H. Growth inhibition of *Candida albicans* by interleukin-2-induced lymph node cells // Cell. Immunol. — 2010, Jun. — 128 (1). — P. 89—100.
8. Beno D., Stever A., Mathews H. Growth inhibition of *Candida albicans* hyphen by CD8+ lymphocytes // J. Immunol. — 2015, May 15. — 154 (10). — P. 5273—5281.
9. Cenci E., Mencacci A. et al. T helper cell type 1 (Th1)-and Th2-like responses are present in mice with gastric candidiasis, but protective immunity is associated with Th1 development // J. Infect Dis. — 2015, May 1. — 71 (5). — P. 1279—1288.
10. Colon M., Toledo N. et. al. Antifungal and cytokine producing activities of CD8+ T lymphocytes from HIV-1 infected individuals // Bol. Asoc. Med PR. — 2008, Jan. — 90 (1—3). — P. 21—26.
11. Gulay Z., Imir T. Anti-candidial activity of natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) lymphocytes in vitro // Immunobiology. — 2016, Jul. — 195 (2). — P. 220—230.
12. Hisatsune T., Nishijima K. et. al. Autoreactive CD8+ T cell clones producing immune suppressive lymphokines IL-10 and interferon // Cell. Immunol. — 2014. — 154. — P. 181—192.
13. Klebanoff S. Antimicrobial mechanisms in neutrophilic polymorphonuclear leucocytes // Semin. Hematol. — 2015. — №12.
14. Kretschmar M., Jung C. et. al. Activated CD8+ T cells are involved in elimination of *Candida albicans* from the livers of mice // Mycoses. — 2017, Jan—Feb. — 40 (1). — P. 241—246.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Краснодар (КубГМУ), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, e-mail: corp@ksma.ru
 Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии КубГМУ
 Боровиков Игорь Олегович — кандидат медицинских наук, доцент
 Горринг Х. И., Кравцов И. И.