УДК 615.37:616.594.171.2: 616-003.26

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

[1]Симбарская М.Л. (зав.отд.), [2]Долго-Сабурова Ю.В. (врач-гинеколог)*, [3]Мирзабалаева А.К. (профессор кафедры), [3]Шабашова Н.В. (профессор кафедры), Учеваткина А.Е. (с.н.с.)

[1]городской центр «Мать и дитя Санкт-Петербурга»; [2]микологическая клиника НИИ медицинской микологии имени П.Н.Кашкина и [3]кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2012

В статье представлены данные обследования 103 женщин с рецидивирующими инфекциями нижнего отдела гениталий. Рецидивирующий кандидозный вульвовагинит (РКВВ) выявили у 52% больных, бактериальный вагиноз (БВ) – у 31%, сочетание этих заболеваний (РКВВ+БВ) – у 17%. Сопутствующую генитальную патологию обнаружили у 82% больных РКВВ, 80% больных БВ и 61% пациенток с сочетанной патологией (РКВВ+БВ). Факторы местного иммунитета наблюдали в форме повышения продукции интерлейкина-1 у больных РКВВ, БВ и при сочетании БВ и РКВВ, а также отсутствие значимого повышения уровня противовоспалительных цитокинов. Интравагинальное применение линимента циклоферона (в сочетании с антифунгальной терапией рецидива РКВВ) достоверно увеличивает продолжительность ремиссии по сравнению с этиотропной монотерапией.

Ключевые слова: иммуномодулирующая терапия, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, цитокины

UMMUNOMODULATING THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF RECURRENT *CANDIDA*-VULVOVAGINITIS

[1]Simbarskaya M.L. (head of the department), [2]Dolgo-Saburova Yu.V. (gynecologist), [3]Mirzabalaeva A.K. (professor of the chair), [3]Shabashova N.V. (professor of the chair), Uchevatkina A.E. (senior scientific collaborator)

[1] City center «Mother and the child of St. Petersburg»; [2]Mycological Clinic of Kashkin Research Institute of Medical Mycology and [3]Chair of clinical mycology, allergology and immunology of North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

* Контактное лицо: Долго-Сабурова Юлия Владимировна Тел.: (812) 303-51-40

© Collective of authors, 2012

Data about inspections of 103 women with reccurent infections of lower section of genitals have been presented in the article. Recurrent Candida-vulvovaginitis (RCV) was revealed at 52% of patients, bacterial vaginosis (BV) - at 31%, combination of these diseases (RCV+BV) - at 17%. Accompanying genital pathology was found at 82% of patients with RCV, at 80% of patients with BV and at 61% of patients with mixt pathology (RCV+BV). The local vaginal immunity factors the increase of interleukin-1 production at patients with RCV, BV and combination of BV and RCV, and also absence of significant increase of level anti-inflammatory cytokins have been revealed. Intravaginal application of cycloferon liniment in a combination with antifungal therapy of RCV relapse authentically increased duration of remission in comparison with etiotropic monotherapy.

Key words: cytokins, immunomodulating therapy, recurrent *Candida*-vulvovaginitis

Проблема эффективного лечения рецидивирующих инфекций нижнего отдела полового тракта женщин по-прежнему остается одной из актуальных. Несмотря на большое количество антимикробных препаратов, частота хронических воспалительных заболеваний гениталий не уменьшается. Кандидоз гениталий выявляют у 15-75% женщин репродуктивного возраста, бактериальный вагиноз – у 30-80%, [1-5].

Успешно внедрены в практику схемы поддерживающей антимикотической терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита (РКВВ), предложены варианты противорецидивного этиотропного лечения бактериального вагиноза (БВ) [6-11]. Однако после длительного шести-, а, в некоторых случаях, и двенадцатимесячного лечения кандидоза, полного выздоровления достигнуть не удается. Например, длительность ремиссии при РКВВ после шестимесячной противорецидивной терапии, в среднем, составляет около 10 месяцев [5, 6, 12–14]. Частота рецидивов БВ достигает 15–30% на протяжении 3 месяцев после лечения. Через 6 месяцев у 52% женщин отмечали рецидивы БВ, по крайней мере, 1 раз и к концу года – не менее 2–4 раз [2,15].

В ходе последних исследований патогенеза рецидивирующих инфекционных процессов (РКВВ, БВ), показано, что основной причиной их формирования являются врожденные дефекты местного иммунитета слизистой оболочки влагалища [16,17]. Основную роль в формировании хронического течения инфекционного процесса отводят дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Концентрация γ-интерферона (ИФН-γ) является значимым показателем состояния местного иммунитета и может быть рассмотрена в качестве критерия для назначения иммуномодулирующих препаратов при лечении рецидивирующих генитальных инфекций [18].

Цель исследования – оценить возможности иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении рецидивирующего кандидозного вульвовагинита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ медицинской микологии НИИ им. П.Н. Кашкина и клинике имени Н.И. Пирогова с 2006 по 2012 годы проведено проспективное клиническое

сравнительное исследование. Обследовано 532 женщины в возрасте от 18 до 45 лет с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями нижнего отдела полового тракта.

Критериями включения в исследование были: подтвержденный диагноз кандидозного вульвовагинита и/или бактериального вагиноза, наличие не менее четырех рецидивов заболевания в течение года, предшествующего исследованию.

Критериями исключения считали наличие у пациенток инфекций, предаваемых половым путем, неспецифических вульвовагинитов, беременность, лактацию, прием антибактериальных препаратов в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию.

В основную группу вошли 103 женщины в возрасте от 18 до 43 лет, страдающие рецидивирующими инфекциями (РИ) нижнего отдела полового тракта. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин в возрасте от 18 до 39 лет. В зависимости от этиологии процесса, пациентки с РИ были распределены на три группы: I группа – 53 больных РКВВ, II группа – 32 больных БВ, III группа – 18 больных с сочетанным инфекционным процессом (РКВВ и БВ). В дальнейшем статистический анализ проводили с учетом этиологии инфекционного процесса.

Обследование включало клинические, лабораторные (микологические, бактериологические, цитоморфологические, биохимические, иммунологические) и инструментальные (рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические и др.) методы. Наличие кандидоза подтверждали на основании выявления почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия и/или мицелия *Candida* spp. в мазках из слизистых оболочек вульвы, влагалища, экто- и эндоцервикса, окрашенных по Граму. В микологическое исследование входили выделение культуры *Candida* spp. из патологического материала и видовая идентификация возбудителя.

Диагноз БВ подтверждали, основываясь на стандартных критериях Амсела: патологический характер вагинальных выделений; pH вагинального отделяемого более 4,5; положительный аминный тест («рыбный» запах при смешивании влагалищного отделяемого с 10% KOH); выявление «ключевых» клеток (зрелые эпителиальные клетки с адгезированными на них микроорганизмами (гарднереллой, мобилункусом, грамположительными кокками)) при микроскопическом исследовании нативных и/или окрашенных по Граму мазков из слизистой оболочки влагалища. Диагноз БВ считали подтвержденным при наличии трех из четырех вышеописанных критериев [10,15].

Для оценки состава вагинальной микробиоты проводили бактериологическое исследование отделяемого, взятого из слизистой оболочки влагалища (задне-боковой свод). Для выявления возбудителей ИППП применяли бактериологические (с использованием питательных сред и культуры клеток), иммунологические (с использованием стандартных наборов моно- и поликлональных антител) и молекулярно-биологические методы (полимеразная цепная реакция, ПЦР). Всех больных обследовали на ВИЧ-инфекцию, сифилис (реакция микроагглютинации с кардиолипиновым антигеном, реакция Вассермана), гонорею (микроскопия мазков, окрашенных по Романовскому-Гимзе и по Граму, посевы). Пациенты с ИППП были исключены из исследования.

Для оценки местного иммунитета материалом для исследования был выбран вагинальный секрет. Вагинальные смывы (ВС) собирали после орошения влагалища 5 мл стерильного физиологического раствора. После центрифугирования лаважа при 1000 об/мин. в течение 5 минут отделяли надосадочную жидкость. В собранных биосубстатах методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровни провоспалительных (интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-8, α-интерферон (ИФН-α)) и противовоспалительных (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста (ТФР-β), ИФН-γ) цитокинов, а также лейкоцитарной эластазы, компонента комплемента С5а (хемоаттрактант).

Для статистического анализа полученных результатов была создана компьютерная база данных в пакете Microsoft Office Excel 2007. Для количественных показателей приведены медианы, средние и стандартные ошибки средних, для качественных и порядковых показателей – часто́ты значений. Для сравнения использовали непараметрические критерии: тест Краскала-Уоллиса и тест Манна-Уитни. Для остальных показателей применяли точный критерий Фишера для сравнений между всеми группами и для попарных сравнений. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования 532 женщин с хронической генитальной инфекцией установлено, что у 103 (19%) из них заболевание носило рецидивирующий характер. У 53 (52%) пациенток диагностировали РКВВ, у 32 (31%) – БВ, у 18 (17%) – сочетание РКВВ и БВ.

При сравнительном анализе у пациенток с генитальными инфекциями и в контрольной группе каких-либо возрастных особенностей не выявили (табл. 1).

Таблица 1.

Средний возраст и медиана возраста обследованных больных (n=103)

Группы обследованных женщин	Возраст (годы)	
	M ±m	Медиана
РКВВ (n=53)	26,45±0,66	26,00
БВ (n=32)	27,45±1,14	27,00
Сочетание РКВВ и БВ (n=18)	26,22±2,17	25,00
Контрольная группа (n=30)	28,82±0,88	27,00

*$p<0,05$

Длительность заболеваний у больных с РИ составила от 4 до 96 месяцев (в среднем, 28±7,2 мес.), частота рецидивов – от 4 до 12 эпизодов в течение года (в среднем, 8,6±1,8). Ежемесячные обострения отмечали у 48 (47%) пациенток, рецидивы примерно раз в два месяца – у 37 (36%), четыре обострения в год – у 18 (17%). При анализе длительности заболевания показано, что 63 (62%) женщины болели менее двух лет, 29(28%) – от двух до пяти лет, 11(10%) – более пяти лет. Достоверных отличий по частоте рецидивов и длительности заболевания в группах сравнения не выявили.

Таким образом, основной контингент пациенток – женщины в возрасте до 30 лет, с длительностью заболевания не более пяти лет, частотой рецидивов – от 6 до 12 в год. У трети обследованных больных обнаружили различные нарушения менструального цикла (НМЦ), в том числе наиболее часто – опсоменорею (нарушение менструального цикла в виде увеличения его продолжительности до 35 и более дней). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Особенности менструальной функции обследованных больных (n=103)

Характеристика менструальной функции	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ + БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
нормоменорея	57	66	56	67
опсоменорея	36*	0	22*	25
гипоменорея	2	0	0	1
гиперменорея	17	13	10	13
альгодисменорея	21	28	22	15
предменструальный синдром	23	34	28	27

*p<0,05

У женщин с РКВВ, в том числе в сочетании с БВ, чаще наблюдали НМЦ в виде опсоменореи по сравнению с больными БВ. Эта форма НМЦ может быть связана с выпадением функции «желтого» тела при ановуляции или недостаточностью лютеиновой фазы при двухфазном менструальном цикле. Вероятно, относительная или абсолютная прогестероновая недостаточность и гиперэстрогения способствуют адгезии *Candida* spp. к вагинальным эпителиоцитам [1,12,18,19].

Особенности сексуальной и репродуктивной функции обследованных пациенток представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Особенности сексуальной и репродуктивной функции обследованных больных (n=103)

Показатели половой и репродуктивной активности	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
Половая жизнь				
постоянный партнер	89	95	78	79
промискуитет	0	0	22*	0
отсутствует	11	5	0*	21
Беременности в анамнезе				
нет	83*	91*	56	57
1 роды	11*	6*	22	36
2 родов	6	3	22	7
аборты	25	28	33	41

*p<0,05

В целом, не выявили существенных особенностей полового и репродуктивного поведения у обследованных пациенток, хотя обратим внимание на то, что больные ХРКГ и БВ рожали реже, чем пациентки контрольной группы. Возможно, наличие инфекций и проблемы в интимной жизни, связанные с вагинальным дискомфортом, приводят к снижению репродуктивного потенциала у данного контингента больных.

При анализе фоновой заболеваемости у пациенток с РИ наблюдали, что другую генитальную патологию (нарушения менструального цикла, миому матки, наружный и внутренний эндометриоз, хронический сальпингоофорит, заболевания шейки матки) наиболее часто – в 87% случаев – выявляли у больных РКВВ, реже – у больных БВ и сочетанной патологией (РКВВ+БВ) – 80% и 61% соответственно. В контрольной группе гинекологические заболевания обнаруживали значительно реже – в 42% случаев (p<0,05 для групп РКВВ, БВ). Более подробно остановимся на структуре гинекологических заболеваний (табл. 4).

Таблица 4.

Структура гинекологической патологии обследованных больных (n=103)

Гинекологические заболевания	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
Дисплазия шейки матки	13	34*	11	4*
Папилломавирус высококанцерогенного риска	38*	45*	28	16*
Сальпингоофорит	17*	28*	22*	0*
ИППП в анамнезе	42*	56*	33*	4*
Миома матки	8	10	6	8
Генитальный эндометриоз	6	6	5	12
Бесплодие	8	13	11	12

*p<0,05

У больных РКВВ и БВ отмечали достоверно высокую степень инфицирования вирусами папилломы человека (ВПЧ) высококанцерогенного риска (38 и 45% соответственно), причем при БВ выявляли довольно высокую частоту дисплазий шейки матки (34%). Полученные нами данные не противоречат существующей концепции о персистенции ВПЧ в условиях дисбиоза, который всегда сопровождается нарушением локального иммунитета [2,15]. Кроме того, во всех группах наблюдали высокую частоту воспалительных заболеваний верхнего отдела полового тракта и ранее перенесенных ИППП. Вероятно, неоднократные курсы антибактериальной терапии, проводимой этим больным, могли стать важным фактором, способствующим нарушению колонизационной резистентности и местного иммунитета, что могло повлиять на формирование РКВВ и дисбиотических процессов [1,12]. Структура гормонозависимых заболеваний (генитальный эндометриоз, миома матки) не имела групповых отличий.

Также у больных РИ (n=103) чаще выявляли хроническую экстрагенитальную патологию по сравнению с пациентами в контроле (67% vs. 45%, p>0,05). Различные соматические заболевания чаще имели место у больных РКВВ (67%), несколько реже – у больных БВ (41%) и пациенток с сочетанием этих заболеваний (50%). Структура соматической патологии

представлена в таблице 5.

Таблица 5.

Структура соматической патологии обследованных больных (n=103)

Соматические заболевания	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
Заболевания щитовидной железы	17	19	22	13
Тонзиллит	34	31	44	25
Стоматит	12	6	0	0
Гастрит	15	22	11	13
Холецистит, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП)	27	31	22	17
Дисбиоз кишечника	32*	25*	22*	0*
Цистит	23	28	44*	13*

*p<0,05

Среди экстрагенитальных заболеваний обращает на себя внимание высокая частота заболеваний, ассоциированных со слизистыми оболочками (стоматит, гастрит, цистит), у этих больных. Частота дисбиоза кишечника достоверно повышена во всех группах, но преобладает у больных РКВВ (32%). Хотя, по данным из научной литературы, нарушения микробоценоза кишечника напрямую не связаны с рецидивирующими вульвовагинитами, ряд авторов указывает на то, что эти заболевания имеют общие патогенетические механизмы, связанные с нарушением местного иммунитета слизистых оболочек, контактирующих с внешней средой [18,20].

Таким образом, низкий индекс здоровья обследованных больных, вероятно, отражает вторичную иммунную недостаточность и это способствует рецидивирующему течению генитальных инфекций, что подтверждается достаточно высокой частотой заболеваний, традиционно относимых к маркерам иммунодефицита (частые ОРВИ, рецидивирующие герпес и фурункулез, аллергии) (табл. 6).

Таблица 6.

Маркеры иммунодефицита у обследованных больных (n=103)

Маркеры иммунодефицита	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
ОРВИ > 3 раз в год	27	16	33	17
Рецидивирующий герпес	21	13	22	13
Рецидивирующий фурункулез	4	19*	0	0*
Аллергии	27 *	9	0	0 *

*p<0,05

При РКВВ достоверно чаще, по сравнению с данными в контроле (27% vs 0%), выявляли аллергические заболевания (атопический дерматит, поллиноз, рецидивирующую крапивницу, отек Квинке). При БВ в 19% наблюдали рецидивирующий фурункулез. Также отмечали частые ОРВИ и рецидивирующий герпес у больных РКВВ и сочетанием РКВВ и БВ.

Таким образом, наличие сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии может быть фоном для формирования рецидивирующих микотических и бактериальных заболеваний нижнего отдела половых путей.

Этиологически РКВВ в 93% случаев был обусловлен *C. albicans*, в 3% – *C. glabrata*, в 2% – *C. tropicalis*, в 1% – *C. krusei*, в 1% – *C. kefyr*. У пациенток с БВ в 100% случаев обнаруживали *Gardnerella vaginalis*, у 27% – *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, у 24% – *Peptostrptococcus* spp., у 18% – *Proteus* spp. В третьей группе (РКВВ+РКВ) микотический компонент в 100% случаев был представлен *C. albicans*, чувствительными к флуконазолу. Таким образом, состав возбудителей генитального кандидоза у данного контингента больных в целом соответствует данным, опубликованным ранее в различных источниках, в том числе и авторами данной работы [1,4-6,12].

При бактериологическом исследовании отмечали, что у пациенток с РКВВ состав вагинальной бактериобиоты в 94% случаев соответствовал нормальным показателям, а в остальных 6% – лишь незначительно снижалась численность лактобацилл (до 10^4-10^5 КОЕ/тампон). Напротив, у пациенток с БВ и сочетанной инфекцией (РКВВ+БВ) в 98% случаев отсутствовала лактобациллярная микробиота, в остальных случаях – резко снижалась концентрация лактобацилл, что ранее было показано в работах других авторов [10,19]. Нарушение колонизационной резистентности и формирование бактериально-грибковых биопленок в ответ на нерациональную антибактериальную терапию могут способствовать рецидивированию инфекций за счет блокирования воспалительного ответа и снижения активности иммуноцитов [20].

Основную роль в патогенезе РИ влагалища отводят нарушениям местной иммунной защиты, признаком которых является дисбаланс синтеза цитокинов. При исследовании ряда цитокинов в вагинальном лаваже 73 больных с РИ выявили значительную вариабельность в способности иммунокомпетентных клеток к синтезу различных растворимых факторов (табл. 7).

Таблица 7.

Факторы местного иммунитета у обследованных больных (n=73)

Факторы местного иммунитета	РКВВ (n=53),%	БВ (n=32),%	РКВВ+БВ (n=18),%	Контроль (n=30),%
Эластаза/ белок, пг/мг	13,34/ 26,44±11,28	11,05/ 22,47±5,74	4,81/ 1 7,49±13,77	11,11/ 26,61±13,94
Трансформирующий фактор роста/белок, пг/мг	88,69/ 236,67± 101,84	95,65/ 250,42± 110,50	168,18/ 1131,06± 984,55	91,30/ 756,27± 611,66
Интерлейкин-1/ белок, пг/мг	8,28/ 48,92±25,62	23,56/* 88,25±55,06	56,25/ * 78,88±25,88	4,14/ 10,86±3,49
Интерлейкин-8/ белок, пг/мг	45,75/ 125,95±49,57	79,27/ 240,54±149,46	161,67/ 160,03±6,17	28,30/ 57,71±26,57
Интерлейкин-10/ белок, пг\мг	3,13/ 15,26±9,75	4,17/ 7,57±1,90	3,13 / 9,06±6,95	1,61/ 7,66±4,30
Компонент комлемента c5a/ белок, пг/мг	1,90 / 6,91±2,18	2,22 / 7,99±4,57	13,74/ 20,56±11,23	2,03/ 4,50±2,13
α-интерферон/,белок, пг/мг	8,13/ 14,01±3,91	4,38/ 10,64±3,13	7,31/ 13,86±7,03	6,25/ 15,82±7,61
γ-интер-ферон/ белок, пг/мг	31,50/ 77,57±38,29	31,36/ 41,73±9,18	32,75/ 71,02±53,49	19,07/ 64,16±37,15
белок, мг	2,00 / 2,30±0,26	2,20/ 2,19±0,34	1,60 / 2,08±1,22	3,10/ 2,90±0,46

*p<0,05

При БВ и сочетании РКВВ и БВ был достоверно повышен, а при РКВВ – существенно повышен уровень основного провоспалительного цитокина интерлейкина-1 по сравнению с показателями у пациенток в контрольной группе. При исследовании вагинальных смывов больных всех трех групп выявили тенденцию к повышению уровня ИФН-γ. Этот цитокин синтезируют клетки местной защиты (Т-хелперы 1 типа, $CD8^+$ Т-лимфоциты). Повышенный уровень ИФН-γ отражает активацию этих клеток, хотя и недостаточную для организации элиминации возможных возбудителей.

Значительнее выражен ответ у больных с сочетанной инфекцией (РКВВ+БВ): более активно вырабатывается провоспалительный цитокин ИЛ-8, известный хемоаттрактант, и С5а, обладающий аналогичными свойствами. Эти растворимые факторы активно привлекают клетки воспаления, прежде всего, нейтрофильные гранулоциты [4,18,19,21-23]. Однако в ходе наблюдения за клинической ситуацией выявили, что привлечение этих клеток, по-видимому, чрезмерно и опасно, поскольку такую же явную тенденцию к повышению обнаружили в отношении ТФР-β. С другой стороны, достаточно выраженной, достоверно повышенной продукции цитокинов в ВС не было. Особенно, это касается ИФН-γ, способного организовать эффективную противогрибковую защиту, что указывает на дефицитность локального иммунитета. Именно поэтому, вероятно, не обеспечивается элиминация возбудителей, что приводит к их персистенции и хроническому течению РИ влагалища. Вероятной причиной исходных иммунных дефектов слизистой оболочки влагалища является состояние гормональной системы больных женщин. Как известно, нормальный уровень половых гормонов и гормонов щитовидной железы способствует активности локальных иммунных факторов [1,18].

Одним из хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике препаратов является линимент циклоферона. Циклоферон обладает широким спектром фармакологической активности – противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной. Основной клинический эффект действия циклоферона связан с индукцией раннего ИФН-α. Основными клетками-продуцентами интерферона, после введения линимента циклоферона, являются эпителиальные клетки и лимфоидные элементы слизистой оболочки. В зависимости от типа инфекции, имеет место преобладание активности того или иного звена иммунитета. Считают, что препарат повышает биосинтез функционально полноценных антител (высокоавидных), способствующих более эффективной терапии. За счет перечисленных эффектов циклоферон способствует активации противоинфекционной защиты [18,21].

Для оптимизации лечения РКВВ мы провели проспективное клиническое исследование, в которое включили 29 больных с обострением РКВВ в возрасте 20-43 лет (средний возраст – 30,4±5,5 года). Исследование проводили в группе больных РКВВ, поскольку она была наиболее репрезентативна. У всех пациенток кандидоз в 100% случаев был обусловлен *C. albicans*. Ранее женщины неоднократно получали различные антимикотические препараты для купирования рецидивов кандидозного вульвовагинита с хорошим эффектом. В результате ретроспективного анализа установлено, что средняя продолжительность ремиссии инфекционного процесса составила 54,6±7,8 дня.

Для купирования рецидива кандидоза пациенткам назначили комплексное лечение с использованием флуконазола по 150 мг внутрь дважды с интервалом в 72 часа и последующих вагинальных обработок 5% линиментом циклоферона (5 мл на обработку) ежедневно в течение десяти дней. Через неделю после проведенного лечения клинико-лабораторная излеченность РКВВ составила 100%. В дальнейшем мы оценивали продолжительность ремиссии кандидозного вульвовагинита, которая, в среднем, составила 84,7±7,9 дня (vs 54,6±7,8 дня, $p<0,05$).

Кроме того, мы оценили содержание ИФН-α и ИФН-γ в вагинальных смывах пациенток до лечения (на фоне обострения РКВВ), после применения этиотропной терапии и после применения линимента циклоферона (табл. 8).

Таблица 8.

Содержание α- и γ-интерферонов у больных РКВВ (n=29)

Цитокины	До лечения	После применения флуконазола	После применения линимента циклоферона
α-интерферон, пг/мл	7,1±2,8	12,8±9,1	3,4±2.8
γ-интерферон, пг/мл	35,6±18,5	7,4±4,8	24,2±14,2

Во время обострения РКВВ выявили значительное повышение ИФН-α и умеренное повышение ИФН-γ. После купирования обострения наблюдали повышение уровня ИФН-α и снижение уровня ИФН-γ. После применения линимента циклоферона отмечали нормализацию показателей ИФН-α и умеренное повышение ИФН-γ.

Вероятно, применение циклоферона стимулирует выработку ИФН-γ, который, за счет усиления киллерной активности нейтрофилов, создает дополнительные условия для более долговременной элиминации *Candida* spp. [16,22,23]. Клинически это выражается в удлинении промежутка между рецидивами кандидозного вульвовагинита, что указывает на эффективность применения индукторов интерферона в сочетании с противорецидивным антимикотическим лечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота рецидивирующих инфекций нижнего отдела гениталий среди хронически протекающих генитальных инфекций (n=532) составляет 19%.

Наиболее часто у обследованных больных выявляли рецидивирующий кандидозный вульвовагинит

(52%), реже – бактериальный вагиноз (31%) и сочетание этих заболеваний (17%).

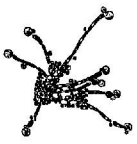
Высокий индекс фоновой гинекологической и экстрагенитальной заболеваемости, вероятно, оказывает влияние на рецидивирование микотических и бактериальных инфекций.

Значительную роль в рецидивировании генитальных инфекций играет неадекватная реакция местного иммунитета.

Применение индукторов синтеза интерферона (линимента циклоферона) в комплексной терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита позволяет достоверно увеличить длительность ремиссии.

Из полученных результатов очевидна перспективность применения индукторов интерферона в лечении РКВВ. В дальнейшем необходимо изучение эффективности их комплексного применения на фоне противорецидивного антимикотического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мирзабалаева А.К., Климко Н.Н.* Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. Учебное пособие. – СПб, 2009. – 59 с.
2. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз – СПб.: Нева-Люкс, 2006. –– 364 с.
3. *Прилепская В.Н.* Вульвовагинальный кандидоз: новые критерии и международные рекомендации врача- клинициста, основанные на принципах доказательной медицины //Доктор.Ру – 2011. – №9 – С. 18-23.
4. *Хамошина И.Б.* Вульвовагинальный кандидоз: вопросы и ответы // Status Praesens. – 2011. – №9. – С. 26-30.
5. *Mardh P-A.* VVC/RVVC- epidimaiogy, diagnosis and therapy. Research and clinical practic abstracts of the 20th european congress of obstetrics and ginaecology // Acta obstetrica e ginecologia Portuguesa. – 2008. – Supl. 1.
6. *Pappas P.G., Rex J., Sobel J.D., et al.* Guidelines for treatment of candidiasis // Clin. Infect. Dis. – 2011. –Vol. 48. – P. 503-535.
7. *Treatment Guidelines* for Candidiasis CID 2009.48 European (IUST/ WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011
8. *Stamm W.E.* Evaluating Guidelines. // Clin. Infect.Dis. – 2007. – Vol. 44. – P. 775-6.
9. *Alfonsi G.A., Shlay J.C., Parker S.* What is the best approach for managing recurrent bacterial vaginosis?// J. Fam. Pract. – 2004. – T.53, №8. – P. 650-652.
10. *Chen J.Y., Tian H., Beigi R.H.* Treatment considerations for bacterial vaginosis and the risk of recurrence// J. Womens Health. – 2009. – Vol.18, №12. – P. 1997-2004.
11. *Sobel J.D., Ferris D., Schwebke J., et al.* Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, №5 – P. 1283-1289.
12. *Долго-Сабурова Ю.В.* Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2006. – 23 с.
13. *Mendling W.* Chronically recurrent vulvovaginal candidosis-problems and chances Abstracts of the 18th Congress of the international society for human and animal mycology // Mycoses. – 2012. – №55, Suppl. 4. – P. 37.
14. *Mendling W.* Guideline vulvovaginal candidosis of the german societyfor gynecology and obstetrics, the working group for infections and infectimmynology in gynecology and obstetrics// Mucoses. – 2012. – № 55, Suppl. 3. – P. 1-13.
15. *Мальцева Л.И.* Новые подходы к лечению рецидивирующего бактериального вагиноза и его осложнений// Росс. вестник акушера-гинеколога – 2006 – №3 – С. 24-27.
16. *Cassone A., De Bernardis F. and Santoni G.* Anticandidal immunity and vaginitis: novel opportunities for immune intervention (minireview) // Infect. and Immun. – 2007 – Vol. 75. – P. 4675-4686.
17. *Fidel P.L. Jr.* Immunity in vaginal candidiasis // Current Opinion in Infect. Dis. – 2005. – Vol. 18. – P. 107-111.
18. *Шабашова Н.В.* Грибы и иммунитет (проблемы взаимоотношения грибов и макроорганизма-хозяина: от персистенции до инвазии) – СПб.: СПбМАПО, 2008. – 18 с.
19. *Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р. и др.* Комплексное лечение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с применением интерферона//Сб. тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». – М., 2011 – С. 310-312.
20. *Фофанова И.Ю.* Возможности регуляции микрофлоры влагалища//Фарматека. – 2011. – №11. – С. 69-72.
21. *Шабашова Н.В., Фролова Е.В., Симбарская М.Л. и др.* Диагностическое значение исследования локальных растворимых факторов при хроническом рецидивирующем кандидозном вульвовагините// Цитокины и воспаление. – 2011. – №2. – С. 82-86.
22. *Шабашова Н.В., Мирзабалаева А.К., Фролова Е.В. и др.* Использование местной иммунотерапии в комплексном лечении хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита//Проблемы медицинской микологии. – 2009 – Т. 11, №2 – С. 126.
23. Romani L., Zelante T., Fallarino A., at al. IL-17 and therapeutic kynureninesin pathogenic inflammation to fungi // J. Immunol. – 2008. –Vol. 180. – P. 5157-5162.
24. *Савченко Т.Н., Точиева М.Х., Протопопова Л.О.* Клиническая эффективность сочетанного применения антимикотической и иммуномодулирующей терапии у женщин с невынашиванием беременности и генитальным кандидозом//Трудный пациент. – 2009. – № 8-9.– С. 12-15.

Поступила в редакцию журнала 17.09.2012
Рецензент: А.А. Феоктистов