

Можливості корекції місцевого імунітету у жінок з рецидивуючим вульвовагінальним кандидозом

А.А. Суханова, С.Є. Савченко, Т.В. Коломійченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті розглянуті сучасні підходи до терапії рецидивуючого вульвовагінального кандидозу, зокрема наголошено на доцільності застосування препаратів, що сприяють відновленню місцевого імунітету піхви. Проведеними дослідженнями встановлено підвищення ефективності лікування хронічного вульвовагінального кандидозу при додатковому застосуванні до протикандидозної терапії комплексу Екобиол, про що свідчить зменшення у 2,7 разу частоти рецидивів захворювання та у 3 рази – безсимптомного кандидозостійства. Побічних явищ або випадків непереносимості під час дослідження не відзначено. Зроблено висновок, що Екобиол може бути рекомендований для використання у комплексній протирецидивній терапії при хронічному вульвовагінальному кандидозі.

Ключові слова: рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз, терапія, Екобиол.

У більшості країн світу продовжується зростання кількості неспецифічних запальних процесів статевих шляхів, зокрема грибкових та вірусних інфекцій. Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) – інфекційне ураження слизової оболонки вульви і піхви, яке спричинюють дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Це захворювання вражає, як правило, жінок репродуктивного віку, рідше спостерігається в пубертаті, пери- та постменопаузі [2].

Актуальність цієї проблеми сьогодні пояснюється насамперед схильністю до розвитку хронічного рецидивуючого кандидозу. 75% жінок репродуктивного віку мають принаймні один епізод кандидозного вульвовагініту протягом життя, а 50% – повторний епізод. П'ять відсотків жінок планети страждають від рецидивуючого кандидозного вульвовагініту [3]. Згідно статистичним даним кількість рецидивів ВВК значно збільшується протягом 3–6 місяців після проведеного протикандидозного курсу лікування.

ВВК часто призводить до зниження якості життя, невротизації, спричиняє виникнення дизимунних станів, ендокринопатій і навіть розвиток неопластичних процесів [4].

Збудником кандидозного вульвовагініту є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. У даний час відомий 21 вид збудників кандидозів при різкому домінуванні *C.albicans* (85–90% випадків) [5].

Патогенез кандидозного вульвовагініту складний і недостатньо вивчений. Встановлено, що штами *C.albicans*, виділені у хворих на кандидозний вульвовагініт і у носіїв, істотно не розрізняються за низкою біохімічних характеристик, тому можна зробити висновок про провідну роль не властивостей збудника, а саме стану макроорганізму в розвитку кандидозного вульвовагініту [6].

За сучасними уявленнями, термін «кандидоз» – це патологічний процес, основу якого складає надмірний ріст *Candida* первинно у травному тракті і вторинно – в інших ділянках (на слизовій оболонці статевих органів, бронхів, в паренхіматозних органах) [10, 16].

Кандидози відносять до опортуністичних мікозів, збудниками яких є умовно-патогенні гриби. У більшості випадків такі мікози не мають специфічних клінічних ознак, а для ефективності лікувальних заходів вимагають особливого підходу, тому можуть розвиватися на тлі різних мікробіологічних порушень, які потребують, у свою чергу, спеціальної терапії. Крім того, збудники опортуністичних мікозів входять до складу нормальних мікробіоценозів на правах резидентної (факультативно-резидентної) мікрофлори і набувають клінічного значення лише при досягненні певних рівнів обсіменіння. Гриби роду *Candida* найбільш часто виявляють при лабораторних дослідженнях мікроорганізмів, причому як у практично здорових жінок, так і при найрізноманітнішій патології некандидозного генезу.

Існують дані, що при рецидивуючому кандидозному вульвовагініті постійним резервуаром грибів і джерелом реінфекції піхви є кишечник [7]. У тих випадках, коли гриби висіваються з піхви, вони майже завжди виявляються й у фекаліях, причому у більшості і вагінальні, і інтестинальні штами ідентичні. Причина цього, з одного боку, особливості метаболізму і, як наслідок, висока адаптація грибів роду *Candida* до умов вагінального біотопу, з іншого – стан організму хазяїна, що створює умови для адаптації грибів.

Тригером розвитку захворювання є не зміна властивостей гриба внаслідок високої адаптивності, а в першу чергу зниження резистентності організму хазяїна.

На сучасному етапі важливе значення надають локальним імунним порушенням. На думку деяких авторів, кандиди схильні персистувати в кишечнику, створюючи вогнища хронічної інфекції, однією з особливостей хронічних форм кандидозу є часте поєднання кандидозної інфекції з бактеріальною умовно-патогенною флорою, яка володіє високою ферментативною та лізуючою активністю, що створює сприятливі умови для інвазії грибів в епітелій кишечника. Присутність такого резервуару ослаблює імунну функцію кишечника, порушуючи нормальний синтез IgA пейєровими бляшками, внаслідок чого знижується концентрація sIgA на слизовій оболонці піхви, що призводить до недостатньої реалізації механізмів локального захисту і до рецидивів вагінітів, зокрема кандидозу.

Згідно з Європейськими рекомендаціями [1] застосовують двохетапну тактику лікування рецидивуючого ВВК (≥ 4 симптомних епізодів ВВК на рік), спричиненого *Candida spp.*, чутливими до азолових антимікотиків:

1) спочатку слід купірувати симптоми загострення і досягти мікологічної ерадикації – Флуконазол, 150 мг per os, 3 дози з інтервалом 72 год (1-й, 4-й, 7-й дні) (А) або топічні азолові антимікотики 5–14 днів (В);

2) підтримувальна терапія (профілактика рецидивів) до 6 міс – Флуконазол, 150 мг per os, 1 раз на тиждень (А) або топічні азолові антимікотики щодня, двічі на тиждень або щотижня залежно від дози діючої речовини в препараті (В).

При рецидивуючому ВВК доцільно проводити бактеріологічне дослідження для визначення виду збудника (*C.albicans* або *C.non-albicans*) і чутливості до антимікотиків

для вибору тактики лікування. При виявленні *C. non-albicans* (10% випадків) доцільно місцеве лікування полієновими антимікотичними засобами.

Профілактика рецидивів дозволяє знизити їхню частоту, але не гарантує повної відсутності епізодів ВВК в майбутньому.

Тривалість підтримувальної терапії для профілактики рецидивів, на думку більшості експертів, становить 3–6 міс. Якщо після підтримувальної терапії мало місце загострення захворювання, але менше ніж 4 рази протягом року, то лікування рецидиву проводять як лікування окремого епізоду. Якщо загострення відзначено понад 4 рази за 12 міс, слід відновити курс підтримувальної терапії [10].

Незважаючи на бурхливий розвиток фармакологічної індустрії, величезний вибір антимікотичних препаратів, проблема лікування кандидозного вульвовагініту не втрачає своєї актуальності, продовжуються пошуки нових підходів до його лікування і профілактики рецидивів. Один з таких підходів – застосування препаратів, що усувають дефіцит локальних імунних факторів і таких, що можуть впливати на нормалізацію секреції імуноглобулінів А.

Зростання інтересу до таких препаратів пов'язано, насамперед, з необхідністю підвищення ефективності стандартних методів терапії у віддалений період.

Кишечник – це найважливіший для імунної функції орган людського тіла: приблизно 60% імунних клітин організму знаходяться в його слизовій оболонці. Тому для усунення рецидивів кандидозу разом із традиційною терапією, спрямованою на ліквідацію кандид з піхви, необхідно усунути перш за все резервуар кандидозної інфекції в кишечнику і відновити цілість слизової оболонки кишечника, для того щоб умовно-патогенна флора не мала можливості створити вогнище інфекції знову. Саме за наявності таких умов відновлюється імунна функція кишечника та нормалізується синтез ІgА пейєровими бляшками, що призводить до збільшення концентрації sIgA на поверхні слизової оболонки піхви. Одним з комплексів, що має такі властивості, є Екобиол.

Екобиол (ЕкоBIOL®) – 1 капсула містить 2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus plantarum* LP01 і 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* BR03; допоміжні речовини: фруктоолігосахариди.

Lactobacillus plantarum і *Bifidobacterium breve* у складі Екобиолу продукують бактеріоцини спрямованої дії, котрі особливо активні відносно *Candidae* та іншої умовно-патогенної флори. Бактерицидна дія спрямована на усунення вогнища умовно-патогенної флори з кишечника.

Lactobacillus plantarum і *Bifidobacterium breve* у складі Екобиолу підвищують локальний захист шляхом зниження проникнення патогенних мікроорганізмів через стінку кишечника: гальмують адгезивні властивості *E. coli*, пригнічують розвиток в кишечнику багатьох патогенних мікроорганізмів, зокрема бактерій типу *Candidae*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*.

Фруктоолігосахариди є ідеальним поживним субстратом для росту і розмноження власних лакто- і біфідобактерій.

Швидке відновлення власного «мікробного пейзажу» за рахунок фруктоолігосахаридів сприяє відновленню бар'єрної функції кишечника та створює умови, за яких *Candidae* та інші представники умовно-патогенної флори не можуть адгезуватися до стінки кишечника та створити вогнище інфекції.

Комплекс *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium breve* і фруктоолігосахариди у складі Екобиолу сприяє усуненню вогнища умовно-патогенної флори. Таким чином, це може сприяти відновленню секреції імуноглобулінів А та їх концентрації на слизовій оболонці піхви, відновлюється імунна функція піхви, що запобігає адгезії представників умовно-патогенної флори та виникненню рецидивів кандидозу.

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування Екобиолу у комплексній терапії рецидивуючого ВВК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 76 пацієток віком від 18 до 45 років з хронічним (рецидивуючим) ВВК.

Діагноз установлювали за оцінкою даних анамнезу (4 або більше підтверджених випадків загострення хвороби протягом 12 міс), суб'єктивних скарг і об'єктивних клінічних ознак, результатів лабораторного обстеження.

Основні методи діагностики – мікроскопія мазків вагінальних виділень в комплексі з культуральним дослідженням. Мікроскопію виконували в нативних і забарвлених за Грамом препаратах. Виділені штами грибів *Candida* визначали на підставі результатів посіву на різні поживні середовища. Лабораторні дослідження проводили до лікування, після купірування загострення хвороби (10–14-й день після початку лікування), через 1, 3 та 6 міс після закінчення базового курсу терапії.

Критерії оцінки ефективності лікування:

1. Повне клінічне одужання і мікологічна санація – відсутність суб'єктивних клінічних симптомів, відсутність запальних змін слизової оболонки піхви і негативний результат мікроскопічного і культурального дослідження вагінальних виділень після завершення курсу лікування.

2. Поліпшення – значне зменшення суб'єктивних і/або об'єктивних клінічних симптомів.

3. Рецидив – повторне виникнення суб'єктивних і/або об'єктивних симптомів вагінального кандидозу і позитивний результат мікроскопічного і культурального дослідження вагінальних виділень протягом 1–6 міс після завершення курсу лікування.

Тривалість захворювання у обстежених хворих склала від 1 до 8 років. Основними клінічними симптомами рецидивуючого вагінального кандидозу були виснажливий свербіж і дискомфортні відчуття на тлі помірних виділень зі статевих шляхів, інколи сирнистого характеру, болючість під час статевого акту. Більшість пацієток (75,0%) скаржилися на посилення дискомфорту під час сну, після водних процедур, сечовиділення, статевого акту.

Під час об'єктивного огляду привертала увагу слабка гіперемія та інфільтрація слизових оболонок, незначні білуваті плівки у вигляді крапель, сухість та атрофічність слизових оболонок.

Діагноз кандидозу встановлений на підставі наявності клінічних проявів і виявлення в вагінальному відділяемому більше 10^3 КУО/мл дріжджоподібних грибів у всіх 76 пацієток. У дослідження включали лише хворих, у яких висівали дріжджоподібні гриби роду *C. albicans*. Методом рандомізації пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1-а (основна) група – 38 пацієток, які отримували протикандидозну терапію антимікотиками азолового ряду та додатково Екобиол, 2-а група (порівняння) – 38 пацієток, що отримували лише лікування антимікотиками.

Екобиол (ЕкоBIOL®) – 1 капсула містить: 2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus plantarum* LP01 і 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* BR03; допоміжні речовини: фруктоолігосахариди, нерозчинна клітковина, двоокис кремнію (E551).

Lactobacillus plantarum і *Bifidobacterium breve* у складі імунобіотиків Екобиолу мають такі властивості:

- перешкоджають розмноженню патогенних мікроорганізмів у кишечнику, що сприяє відновленню балансу нормальної мікрофлори кишечника і піхви, усуненню дисбактеріозу і дисбіозу;
- підвищують локальний захист шляхом зниження проникнення патогенних мікроорганізмів через стінку кишечника: гальмують адгезивні властивості *E. coli*,

Показники ефективності лікування хронічного ВВК

Період	Основна група, n=38		Група порівняння, n=38	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Рецидив захворювання:</i>				
– протягом 1 міс після курсу лікування	1	2,63	3	7,89
– протягом 3 міс після курсу лікування	1	2,63	2	5,26
– протягом 6 міс після курсу лікування	1	2,63	3	7,89
За весь період спостереження	3	7,9*	8	21,1
<i>Безсимптомне кандидозносієство:</i>				
– після курсу лікування (8-10 днів)	1	2,63	3	7,89
– через 3 міс після курсу лікування	1	2,63	4	10,5
– через 6 міс після курсу лікування	1	2,63	2	5,3

Примітка: * – різниця достовірна відносно групи порівняння.

пригнічують розвиток в кишечнику багатьох патогенних мікроорганізмів, зокрема бактерій типу Clostridium, Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staphylococcus;

- стимулюють синтез секреторного IgA.

Фруктоолігосахариди є ідеальним поживним субстратом для росту і розмноження корисних для організму лакто- і біфідобактерій.

Комплекс Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium breve і фруктоолігосахариди у складі Екобиолу створює оптимальні умови для формування нормального мікробіоценозу кишечника і піхви, позитивно впливає на імунну систему кишечника як першу лінію захисту організму. Спосіб застосування – 1 капсула 1 раз на добу під час споживання їжі.

Схема лікування хронічного рецидивуючого кандидозного вульвовагініту полягала в купіруванні загострення шляхом призначення перорально препарату Флуконазол 50 мг 1 раз на добу протягом 7 днів та місцевого застосування вагінальних свічок, які містять кетоконазол 1 раз на добу протягом 10 днів.

Враховуючи, що при рецидивуючому кандидозі у більшості хворих рецидив виникає за кілька днів до менструації, протирецидивна терапія полягала в додатковому вживанні флуконазолу за 3 дні до менструації протягом 6 наступних менструальних циклів. Жінкам основної групи додатково був призначений Екобиол по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 30 днів. Протирецидивні курси проводились протягом 10 днів з першого дня кожної менструації протягом 6 послідовних місяців.

Ефективність лікування ВВК встановлювали на підставі результатів тих самих клініко-лабораторних тестів через 8–10 днів, через 1, 3 та 6 міс після закінчення базової протикандидозної терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поліпшення стану більшості пацієнток відзначили вже на 3–4-й день від початку лікування: зменшилася кількість виділень, а також свербіж, печіння в ділянці статевих органів. Узагальнені результати вивчення ефективності застосування Екобиолу у комплексній терапії рецидивуючого ВВК представлені в таблиці. Аналіз результатів клініко-мікробіологічного обстеження, проведеного через місяць після завершення лікування у хворих із хронічним ВВК, дозволив діагностувати клінічне одужання і елімінацію C.albicans у 97,3% пацієнток основної групи та 92,1% – групи порівняння.

Протягом місяця після проведеного базового курсу лікування рецидив захворювання з клінічно вираженими характерними ознаками встановлено у 3 (7,9%) пацієнток групи порівняння, у жінок, які отримували у лікувальному ком-

плексі імунобіотик Екобиол, був зареєстрований 1 випадок (2,6%).

Протягом 3 міс після закінчення базового курсу лікування з приводу клінічно вираженого рецидиву захворювання звернулись 5 (13,3%) пацієнток групи порівняння і лише 2 (5,3%) пацієнтки основної групи, тобто використання у протирецидивній терапії ВВК імунобіотика Екобиол дозволило знизити частоту рецидивів у 2,5 разу (p<0,05).

Протягом наступних 3 місяців кількість жінок, які звернулись з приводу рецидиву ВВК в контрольній групі склала ще 3 жінки, в той час в групі, яка вживала Екобиол з приводу загострення звернулася тільки одна жінка. Кумулятивно протягом 6 місяців після лікування з приводу клінічно вираженого рецидиву захворювання звернулись 8 (21,1%) пацієнток групи порівняння і лише 3 (7,9%) пацієнтки основної групи, тобто використання у протирецидивній терапії ВВК імунобіотика Екобиол дозволило знизити частоту рецидивів у 2,7 разу (p<0,05).

При черговому контрольному обстеженні через 6 міс після завершення лікування безсимптомне кандидозносієство відзначено у 9 (23,6%) жінок, які отримували лише специфічне антимікотичне лікування, і лише у 3 (7,9%) жінок, яким додатково призначали комплекс Екобиол, що позитивно впливає на імунну систему.

Таким чином, лікування було ефективним (відсутність рецидивів і безсимптомного кандидозносієства) у 86,8% жінок, які додатково до антимікотичної терапії отримували імунобіотик Екобиол, проти 63,2% жінок, які лікувались лише протикандидозними препаратами.

Побічних явищ або випадків непереносимості використовуваних при лікуванні засобів не зафіксовано.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено підвищення ефективності лікування хронічного вульвовагінального кандидозу (ВВК) при додатковому застосуванні до комплексної терапії імунобіотика Екобиол, про що свідчить зменшення у 2,7 разу частоти рецидивів захворювання (з 21,1% до 7,9%) та у 3 рази – безсимптомного кандидозносієства. Лікування було ефективним (відсутність рецидивів і безсимптомного кандидозносієства) у 86,8% жінок, які додатково до антимікотичної терапії отримували імунобіотик Екобиол, проти 63,2% жінок, які лікувались лише протигрибковими препаратами. Побічних явищ або випадків непереносимості не відзначено. Отже, імунобіотик Екобиол може бути рекомендований для використання у комплексній протирецидивній терапії при хронічному ВВК.

Возможности коррекции местного иммунитета у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом
А.А. Суханова, С.Е. Савченко, Т.В. Коломийченко

Correction capabilities of local immunity in women with recurrent vulvovaginal candidiasis
A.A. Sukhanov, S.E. Savchenko, T.V. Kolomiychenko

В статье рассмотрены современные подходы к терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, в частности акцентировано внимание на целесообразности применения препаратов, способствующих восстановлению местного иммунитета влагалища. Проведенными исследованиями установлено повышение эффективности лечения хронически рецидивирующего вульвовагинального кандидоза при дополнительном применении к противокандидозной терапии комплекса ЭкоБИОЛ®, о чем свидетельствует уменьшение в 2,7 раза частоты рецидивов заболевания и в 3 раза – бессимптомного кандидоносительства. Побочных явлений или случаев непереносимости во время исследования не отмечено. Сделан вывод, что ЭкоБИОЛ® может быть рекомендован для использования в комплексной противорецидивной терапии при хроническом вульвовагинальном кандидозе.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, терапия, ЭкоБИОЛ®.

The article describes the modern approaches to treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis, in particular also focused on the appropriateness of the use of drugs to facilitate the restoration of local immunity of the vagina. From research improve treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis with additional application to complex EkoBIOL anticandidal therapy, as evidenced by the 2.7 times the frequency of relapses and 3 times – asymptomatic carriage of Candida. Adverse events or cases of intolerance during the study noted. Concluded that EkoBIOL can be recommended for use in complex antirecurrent therapy in chronic vulvovaginal candidiasis.

Key words: recurrent vulvovaginal candidiasis, therapy, EkoBIOL.

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

Савченко Сергей Евгеньевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

Коломийченко Татьяна Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. European (IUSTI/ WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011 доступно на http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2011/Euro_Guidelines_Vaginal_Discharge_2011.Intl_Jrev.pdf
2. Коновалова Т.С., Степаненко В.І. Кандидозний вульвовагініт: сучасний погляд на проблему // Український журнал дерматології та венерології. – 2005. – № 3. – С. 219.
3. Fidel P. History and update on host defense against vaginal candidiasis / P. Fidel // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 2–12.
4. Татарчук Т.Ф., Шевчук Т.В., Сухорейбрая Е.І. Хронический рецидивирующий кандидоз: причины и последствия с позиции гинеколога-эндокринолога // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 4 (10).
5. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by Candida species / I. Stock // Med. Monatsschr. Pharm. – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 324–333.
6. Шелковая Н.Г. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему [Текст] / Н.Г. Шелковая // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 15. – С. 14–17.
7. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. и др. Кандидоз органов пищеварения и слизистых оболочек // Украинский журнал дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 44–50.
8. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – Спб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 363 с.
9. Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної практики «Інфекції, що передаються статевим шляхом», згідно з наказом МОЗ № 582 від 15.12.03. – К., 2007. – 200 с.
10. Микробиология влагалища при дисбиозе / Г.Ф. Хасанова, К.Р. Бондаренко, Ю.Р. Гайсина и др. // Мат. 9-го съезда ВНПОЭМП. – Москва, 2007. – С. 312–313.
11. Кира Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 5. – С. 37–42.
12. Probiotics and prebiotics / F. Guarner, A.G. Khan, J. Garisch et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline May 2008 http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf
13. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М., 2006. – 416 с.
14. Falagas M.E. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review / M.E. Falagas, G.I. Betsi, S. Athanasiou // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 58, № 2. – P. 266–272.

Статья поступила в редакцию 17.03.2015