

генферон®

*Клинико-иммунологическая
эффективность лечения рецидиви-
рующих форм вульвовагинального
кандидоза с системным и местным
применением Генферона®*

**Кафедра клинической иммунологии,
аллергологии и лабораторной диагностики
ФПК и ППС КГМУ, г.Краснодар
Р.А. Ханферян, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой
О.В. Боровиков, к.м.н.,
доцент кафедры**

**Кафедра акушерства и гинекологии
ФПК и ППС КГМУ, г.Краснодар
И.О. Боровиков, к.м.н.,
ассистент кафедры**

**М.Р. Щербань,
клиника «Мать и дитя», ФПК и ППС КГМУ,
г. Краснодар**

**В.А. Закиева,
к.м.н., ООО «Европейские лаборатории»**

Опубликовано:
“Эффективная фармакотерапия
в акушерстве и гинекологии” № 3, 2008 г.

Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.: (495) 992 82 99

www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Такие факторы, как широкая распространенность заболевания, видовое разнообразие грибов рода *Candida*, способность возбудителя индуцировать развитие хронических воспалительных процессов во влагалище, часто сопровождаемых нарушением микробиоценоза и присоединением патогенной микрофлоры, устойчивость вульвовагинального кандидоза (ВВК) к терапии, длительное течение и тенденция к рецидивированию с многообразием клинической симптоматики, нередко ассоциированные с нарушением психо-эмоционального состояния женщины [3], делают проблему рецидивирующего вульвовагинального кандидоза весьма актуальной. Это заставляет многих исследователей в первую очередь обращать внимание на причины, приводящие к развитию кандидной инфекции и обуславливающие ее персистенцию [2,8].

По данным литературных источников, клиническая эффективность лечения вульвовагинальных кандидозов с применением современных местных и системных этиотропных препаратов с учетом чувствительности возбудителя составляет 65-85% [2, 6], а рецидивирующих ВВК – 30-55% [13]. Включение в комплекс лечебных мероприятий при РВВК иммуно-тропных препаратов позволило несколько повысить эффективность терапии, однако не решило проблемы полностью [4, 7]. Это связано с отсутствием принципов иммунопатогенетически обоснованного назначения иммуномодуляторов, подбор которых проводился в основном эмпирически, а также ограниченностью представлений о реакции системных и, в первую очередь, местных иммунных механизмов слизистых оболочек мочеполовой системы на эти воздействия.

Вместе с тем, учёт возможностей отдельно взятых препаратов, способных осуществлять коррекцию на уровне субпопуляций клеток иммунной системы в зависимости от функциональных нарушений и, что особенно важно, изучение этих нарушений с точки зрения их иммунопатогенеза, могут не только пролить свет на патогенетические особенности кандидной инфекции уrogenитального тракта, но и помочь найти дополнительные методы терапии данного заболевания. Эти методы должны быть направлены, с одной стороны, на достижение полной микробиологической санации организма от возбудителя, а с другой - на нормализацию процессов, лежащих в основе нарушений местного и, возможно, системного иммунитета.

В данном исследовании с целью модуляции функционирования иммунитета при лечении РВВК мы

применили рекомбинантный ИФН- $\alpha 2$ в виде суппозиторий - препарат Генферон[®]. Основанием для выбора данного иммуномодулятора стали, во-первых, комплексность его воздействия на различные звенья функционирования иммунной системы и, во-вторых, нарушения синтеза ИФН и дефекты моноцитарно-макрофагального звена, описанные у женщин, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом [15]. ИФН, как и большинство известных цитокинов, наиболее эффективно действует коротко-дистантно. Поэтому, для обеспечения концентрации, достаточной для эффективного воздействия на иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки уrogenитального тракта и при этом избежать возможных системных побочных эффектов, препарат вводился сочетано, т.е. системно (ректально) и местно (вагинально). Подобный вариант введения обусловлен особенностями всасывания ИФН- $\alpha 2$ из мест аппликации в составе свечей Генферон[®]. Так, в исследованиях фармакокинетики установлено, что при изолированном вагинальном введении практически полностью отсутствуют системные эффекты интерферона, что, вероятно, свидетельствует о его низкой всасываемости при данном варианте введения.

Во-вторых, ожидаемые эффекты препарата (в первую очередь, интенсивная и достаточно длительная стимуляция макрофагального звена) обязательно должны быть опосредованы не только через ИФН- α , но и, в значительно большей степени, через другие индуцируемые им цитокины. Таковыми являются в первую очередь группа провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО- α и хемокин ИЛ-8. По причине особенностей всасывания при ректальном введении в составе препарата Генферон[®], интерферон- α в значительных количествах накапливается в лимфоузлах малого таза, являющихся региональными для вульвовагинальной зоны. При этом под его воздействием происходит активация CD4⁺ Th1 и CD8⁺ Т-лимфоцитов, клеток макрофагального ряда и опосредованная индукция синтеза ИФН- γ , ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-18 и др., что приводит к запуску пара- и аутокринного цитокинового каскада, что потенциально способствует увеличению противогрибковой резистентности.

На основании данных положений нами был разработан новый метод комбинированной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов у женщин, включающей этиологическое противогрибковое

лечение препаратом итраконазол на фоне патогенетически обоснованного сочетанного системного (ректального) и топического (вагинального) применения суппозиторий Генферон®.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось определение клинико-иммунологической эффективности лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин, включающей системную противогрибковую терапию на фоне патогенетически обоснованного системного (ректального) и топического (вагинального) применения иммуотропного препарата Генферон® (ЗАО «Биокад», Россия), основным действующим компонентом которого является рекомбинантный интерферон альфа-2 (ИФН- α 2).

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Препарат Генферон® имеет в своем составе рекомбинантный человеческий ИФН альфа-2 (250000, 500000 или 1000000 МЕ/суппозиторий) в комбинации с аминосульфоновой кислотой – таурином (0,01г) и местным анестетиком анестезином (0,05г), а также вспомогательные компоненты - полиэтиленоксид (0,125г), декстран (0,002г), хлорбутанол гидрат (0,005г). Большую часть массы свечи составляет дифильная основа, главной составляющей которой является твёрдый жир.

Для того, чтобы доказать ведущее значение иммунных механизмов в формировании контроля над кандидной инфекцией, необходимо прежде всего иметь достоверную информацию об эпидемиологических особенностях дрейфа видов и штаммов *Candida spp.*, а также об их чувствительности к современным антимикотическим препаратам. В большинстве случаев лечение вульвовагинального кандидоза врачами первого звена базируется, в лучшем случае, на морфологической идентификации кандидоза с последующим назначением какого-либо противогрибкового препарата без определения чувствительности к нему выделенного штамма. Поэтому на первой, вводной фазе данного исследования мы, хотя и в ограниченном объеме (150 образцов, полученных от женщин, страдающих РВБК), попытались решить эту задачу с использованием стандартизованных (согласно критериям NCCLS) методов идентификации видов *Candida spp.* (автоматизированная система “API 20 Aux” [Bio Merieux, Франция]) с определением их чувствительности к современным системным анти-

микотическим препаратам (набор “Fungitest”, Sanofi Pasteur, Франция). Выбор именно системной противогрибковой терапии является обоснованным, т. к. при РВБК кроме собственно вагинальной колонизации грибами рода *Candida spp.*, весьма вероятно наличие и экстрагенитальных очагов инфекции.

При этом нами было показано, что наиболее частым этиологическим агентом рецидивирующей формы вульвовагинального кандидоза в Краснодарском регионе является *Candida albicans* (самостоятельно и в ассоциациях в 91,5%), на втором месте *Candida glabrata* - 9,5%; *parapsilosis* и *Candida tropicalis* самостоятельно и в ассоциациях встречались соответственно в 3,8 и в 3,0%, т. е. последние два вида *Candida* имеют минорную этиологическую значимость. Подобное распределение видов *Candida spp.* среди больных РВБК соответствует большинству данных как отечественных, так и зарубежных исследователей [2, 10].

При определении чувствительности возбудителя к антимикотическим препаратам (амфотерицин В, флуконазол, кетоконазол и итраконазол) показано, что наиболее чувствительной *Candida albicans* оказалась к амфотерицину В (кроме вида *Candida glabrata*, который не имеет терапевтического значения при вульвовагинальном кандидозе), и итраконазолу (99,4% штаммов). Лишь у одной пациентки был выделен штамм гриба, не чувствительный к данным препаратам. В сравнительно большом проценте случаев обнаруживались штаммы *Candida albicans*, устойчивые к кетоконазолу (66,1%) и флуконазолу (80,9%). *Candida glabrata* проявила себя наиболее устойчивой к современным системным антимикотикам, и здесь наибольшую чувствительность *in vitro* опять проявил итраконазол (94,7% штаммов), к флуконазолу и кетоконазолу данный вид *Candida* проявил низкую чувствительность - 68,4% и 63,2% соответственно. Следует отметить, что все выделенные штаммы *Candida tropicalis* и *Candida parapsilosis* также были чувствительны к итраконазолу.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что на современном этапе в регионе Краснодарского края грибы рода *Candida* были наиболее чувствительными к итраконазолу, который и был применен в настоящем исследовании для системной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза.

В период работы было обследовано 70 человек. Исследования проводились на базах Института Аллергии и Астмы, кафедр акушерства и гинекологии Кубан-

ского государственного медицинского университета (КГМУ), кафедры аллергологии, клинической иммунологии и лабораторной диагностики КГМУ, а также лабораторий клиник ООО “Три З” и “City Lab”.

При этом было обследовано и пролечено 40 пациенток с рецидивирующей кандидной инфекцией урогенитального тракта, проявлявшейся в виде вульвовагинита. В контрольную (I) группу вошло 30 здоровых женщин (группа иммунологического контроля) аналогичного возраста, семейного и социального положения, обратившихся в женские консультации при профилактических осмотрах, по поводу планирования беременности, а также через 6 месяцев после излечения заболеваний, передающихся половым путем.

В основные II и III группы методом случайной выборки включались больные рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, у которых при предварительном исследовании не было выявлено заболеваний, передающихся половым путем, либо данные заболевания были излечены до начала противогрибковой терапии. Из исследования исключались женщины с эндокринной патологией, в том числе больные сахарным диабетом и нарушениями функции щитовидной железы, с расстройствами менструального цикла, а также с тяжелой соматической патологией.

Диагноз рецидивирующего вульвовагинального кандидоза ставился на основании клинически и лабораторно подтвержденных 4-х и более эпизодов заболевания в течение 1 года. Все обследуемые больные ранее получали системную (15 или 37%), местную (40 или 100%) или сочетанную (9 или 23%) антимикотическую терапию под контролем врача или самостоятельно.

При обследовании пациентов выяснялись жалобы, анамнез заболевания, половой анамнез. Проводился осмотр наружных половых органов, осмотр в зеркалах и бимануальное исследование внутренних женских половых органов, по показаниям – УЗИ органов малого таза, кольпоскопия, проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование больных.

Эти данные явились основанием для введения в исследование количественной трехбалльной категорией шкалы (0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – средняя степень выраженности симптома, 2 балла – выраженная симптоматика) оценки жалоб и клинических симптомов заболевания. Хотя степень выраженности симптоматики является достаточно субъективным критерием, но при совместной оценке своих ощущений пациентом и динамическом наблюдении за данной симптоматикой специ-

алистом, по нашему мнению, можно дать весьма объективную оценку динамики развития патологического процесса. Кроме того, суммарная балльная оценка симптомов вульвовагинального кандидоза позволяет более объективно судить об эффективности проводимой терапии.

В настоящее время в клинической практике широко применяются методы исследования различных популяций и субпопуляций лимфоидных клеток. Их принадлежность к той или иной группе определяется по наличию специфических антигенных детерминант, находящихся на поверхности клетки. Идентификацию кластерной принадлежности лимфоцитов производили с помощью реакции прямой и непрямой иммунофлюоресценции с мечеными ФИТЦ мышинными моноклональными антителами фирмы Becton Dickinson (США) с регистрацией результатов на проточном цитофлуориметре Becton Dickinson FAX Scan (США). При этом определяли относительное количество клеток и рассчитывали их абсолютную концентрацию в крови. Кроме того, рассчитывали соотношение CD4+/CD8+, имеющее очень большое значение при диагностике функциональных нарушений иммунной системы.

Концентрацию иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgA, IgM) определяли в сыворотке крови нефелометрически на регистрирующем спектрофотометре Specord M 40 UV VIS (Carl Zeiss Jena) с использованием моноспецифических антител. Концентрацию IgE определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов Finbio (Финляндия) и регистрацией на комплексе приборов Anthos (США).

Фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови определяли по модифицированному методу И. В. Нестеровой (1992). В качестве тест-объекта использовали музейный штамм золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus* 209P). Критерием умерщвления фагоцитированных микроорганизмов являлись их фрагментация и изменение тинкториальных свойств (появление эозинофилии) при окраске азур-эозином по методу Романовского-Гимзы в модификации Паппенгейма-Крюкова.

Потенциальную способность нейтрофильных лейкоцитов к реализации кислородзависимых механизмов бактерицидности (спонтанный и стимулированный НСТ-тест) определяли по методу И.В. Нестеровой [1992]. В качестве стимулятора использовали взвесь отмытой бульонной культуры

Staphilococcus aureus 209P. При этом регистрировали процент формазанположительных клеток с 3-й и 4-й степенью активности по Karlow D., средний цитохимический индекс и коэффициент мобилизации (отношение процента формазанположительных клеток в стимулированном тесте к спонтанному).

Исследование цервикально-вагинальной слизи производили методом, разработанным И.О. Боровиковым [1]. Концентрацию цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови и цервикально-вагинальной слизи определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов и по прилагаемым методикам (Caltag Laboratories, США). Регистрацию производили на комплексе приборов (шуттель, вошер, ридер) фирмы Anthos.

На основании установленной нами чувствительности *Candida*, в качестве этиотропной терапии все пациенты получали **итраконазол** в дозе 200 мг 1 раз в сутки сразу после еды. Лечение обычно начиналось на 7 – 10 сутки менструального цикла. На основании клинико-иммунологического обследования, для оценки эффективности современного традиционного и предлагаемого способа терапии, методом случайной выборки все больные рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (40 пациенток) были разделены на две равные группы с учетом основных параметров (длительность заболевания, количество рецидивов, проводимая ранее терапия). II группа - 20 пациентов, получавших современную традиционную системную этиотропную антимикотическую терапию (итраконазол в дозе 200 мг 1 раз в сутки сразу после еды 3 суток подряд). Именно такое количество больных РВВК было подвергнуто полному иммунологическому и клиническому обследованию. Однако в предварительных исследованиях только клиническому обследованию и лечению по той же программе было подвергнуто еще 110 женщин. Поэтому в результаты клинического обследования мы посчитали возможным включить и эти данные.

III (основная) группа - 20 пациентов, в комплексное лечение которых кроме этиотропной была включена иммуномодулирующая терапия препаратом ИФН- α 2 – Генферон[®]. Комплексная терапия сочетала системное (ректально, в дозе 1000000 х 2 раза в сутки) и местное (вагинально, 500000 ЕД х 1 раз в сутки после спринцевания на ночь) 5-дневное введение препарата, с началом антимикотической терапии на 2-е сутки от начала иммунотропной.

В результате микробиологического исследования показано, что через 1 месяц после курса терапии во II группе микробиологическая санация выявлена у 82,3% больных РВВК. У 17,7% по-прежнему выявлялись грибы рода *Candida*. Из них на больных, инфицированных только *Candida albicans*, приходилось 16,1%, у одной женщины была обнаружена *Candida glabrata* и у одной – ассоциация *Candida albicans* и *Candida glabrata* (0,8%). В группе III, получавшей такую же этиотропную терапию, что и группа II, но в сочетании с системным и топическим применением Генферона[®], микробиологическая санация на этом сроке мониторинга наступила в 95% случаев, у одной женщины была высеяна та же, что и в исходном состоянии, ассоциация *Candida albicans* и *Candida glabrata*.

Через 6 месяцев после окончания антимикотической терапии, когда эффект итраконазола уже полностью отсутствовал, обнаружено, что во II группе количество больных с выявленными возбудителями кандидозов возросло до 22,3% при прежнем распределении выделенных штаммов по видам грибов рода *Candida*, что, вероятнее всего, свидетельствует о рецидиве кандидоза. В III группе количество женщин, инфицированных грибами рода *Candida*, осталось прежним.

Наши исследования подтверждают данные, описанные ранее в отечественной и зарубежной литературе, что в высоком проценте случаев у пациентов, применявших различные системные и местные антимикотические препараты, даже при наличии видимого клинико-микробиологического излечения в первый месяц после окончания терапии в следующие 5-6 месяцев отмечались 1 и более рецидивов заболевания с обнаружением того же штамма гриба, что и до лечения, даже при использовании высокоэффективных препаратов с подтвержденной чувствительностью к ним выделенных штаммов *Candida spp.* [5]. Кроме того, показано, что после проведенного лечения итраконазолом, т. е. препаратом, к которому в условиях *in vitro* были чувствительны практически все выделенные штаммы *Candida spp.*, рецидивы обычно возникают в первые 6 месяцев, т. е. у части больных сохраняется скрытое кандиданосительство. Следует также отметить, что в III группе единственный случай неэффективной терапии был выявлен в исследовании, проведенном через 1 месяц после окончания лечения, т. е. имела место истинная резистентность к антимикотической терапии.

Таблица 1
Динамика клинической эффективности (баллов) у больных сравнимых групп в процессе мониторинга (M±m; P)

Жалобы и симптомы	Баллы									
	II группа					III группа				
	До лечения	На 3 сутки после окончания приема антимикотика	Через 1 месяц после окончания терапии	Через 6 месяцев после окончания терапии	До лечения	На 3 сутки после окончания приема антимикотика	Через 1 месяц после окончания терапии	Через 3 суток после окончания приема антимикотика	Через 1 месяц после окончания терапии	Через 6 месяцев после окончания терапии
Патологич. бели	1,26 ±0,13	0,46 ±0,05 ***	0,29 ±0,05 ***	0,45±0,07 ***	1,22 ±0,12	0,35 ±0,06 ***	0,16 ±0,03 ***	0,35 ±0,06 ***	0,16 ±0,03 ***	0,11±0,03 ***
Зуд	0,84 ±0,07	0,19 ±0,04 ***	0,21 ±0,04 ***	0,38±0,06 ***	0,87 ±0,07	0,07 ±0,01 **	0,10 ±0,02 *	0,07 ±0,01 **	0,10 ±0,02 *	0,11±0,03 **
Жжение	0,44 ±0,04	0,05 ±0,01 ***	0,13 ±0,02 ***	0,22±0,02 **	0,49 ±0,06	0,04 ±0,01 ***	0,08 ±0,02 ***	0,04 ±0,01 ***	0,08 ±0,02 *	0,07±0,01 **
Диспареуния	0,35 ±0,06	0,13 ±0,04 **	0,09 ±0,04 **	0,16±0,05 *	0,36 ±0,06	0,05 ±0,01 *	0,06 ±0,01 ***	0,05 ±0,01 *	0,06 ±0,01 ***	0,05±0,02 ***
Дизурические расстройства	0,45 ±0,04	0,17 ±0,02 ***	0,20 ±0,03 ***	0,22±0,03 ***	0,48 ±0,05	0,09 ±0,01 **	0,08 ±0,01 ***	0,09 ±0,01 **	0,08 ±0,01 ***	0,11±0,02 **
Объективная симптоматика вульвовагинита	1,37 ±0,09	0,29 ±0,03 ***	0,25 ±0,06 ***	0,39±0,06 ***	1,37 ±0,09	0,08 ±0,02 ***	0,09 ±0,03 ***	0,08 ±0,02 ***	0,09 ±0,03 ***	0,14±0,03 ***
Трещины, язвы влагалища и НПО	0,15±0,02	0,08±0,01 *	0,02±0,01 ***	0,06±0,01 **	0,13±0,02	0,04±0,01 **	–	0,04±0,01 **	–	0,01±0,01 **
Эктопия шейки матки	0,32 ±0,03	0,28 ±0,03	0,25 ±0,03	0,29±0,03	0,27 ±0,03	0,12 ±0,02 ***	0,10 ±0,02 ***	0,12 ±0,02 ***	0,10 ±0,02 ***	0,15±0,03 *
Сумма баллов	5,18 ±0,40	1,65 ±0,15 ***	1,44 ±0,11 ***	2,17±0,22 ***	5,19±0,43	0,84±0,09 ***	0,67±0,06 ***	0,84±0,09 ***	0,67±0,06 ***	0,75±0,07 ***

†Примечание: знак “*” обозначает достоверность различий P<0,05; знак “**” достоверность различий P<0,01; знак “***” достоверность различий P<0,001; знак “**”, проставленный над параметром – достоверность различий между данным параметром и исходными данными, соответственно, под параметром – между данными основной (III) группы и группы сравнения на данном сроке мониторинга.

Динамика клинической эффективности у больных сравниваемых групп определялась по результатам интегральной балльной субъективно-объективной оценки клинической картины. При этом было показано (табл. № 1), что на третьи сутки после окончания антимикотической терапии в обеих группах отмечено достоверное ($P < 0,05$ - $P < 0,001$) снижение практически всех оцениваемых клинических параметров, в особенности суммы баллов. Это свидетельствует о правильности выбора антимикотика, но, если во II группе, пациенты которой получали только этиотропную терапию, данный показатель снизился в 3,14 раза, то в III группе женщин, получавших предлагаемую комбинированную терапию, сумма балльной оценки снизилась в 6,18 раза.

То есть, даже не имея данных по эффективности антимикотической терапии, можно сделать заключение о более высокой, по данным субъективного и объективного анализа, клинической эффективности предлагаемого метода терапии, в особенности в отношении патологических процессов, сопровождающихся воспалением и повреждением ткани (вульвовагинит, трещины, язвы влагалища и наружных половых органов). В течение последующих 5 месяцев динамического наблюдения за состоянием пациентов исследуемых групп выявлено значительное возрастание (до $2,17 \pm 0,22$ балла, т.е. в 1,5 раза) как объективных, так и субъективных клинических признаков ВВК у больных II группы. Увеличение интенсивности проявлений РВВК происходило преимущественно за счет увеличения количества субъективных жалоб на зуд и жжение в области половых органов (в 1,8 раза; $P < 0,05$) и количества патологических выделений (в 1,5 раза; $P < 0,05$). Объективная симптоматика кандидозного вульвовагинита увеличилась в этой группе за 5 месяцев наблюдения в 1,6 раза ($P < 0,05$). В основной группе на данном сроке мониторинга, т.е. в том периоде, когда уже полностью отсутствуют непосредственные иммуотропные эффекты препарата, количественная оценка симптоматики ВВК не только не увеличилась, но снизилась до $0,75 \pm 0,07$ баллов. Данный факт можно объяснить, с одной стороны, более эффективной микробиологической санацией на фоне сочетанного применения комплексной иммуномодулирующей и системной антимикотической терапии, с другой - достоверной тенденцией к нормализации параметров местного иммунитета с восстановлением естественного

микробиоценоза влагалища и повышением противогрибковой резистентности, а также снижением интенсивности проявлений даже минимально выраженных воспалительных процессов.

Изучение реакции гемопоэтической системы на комплексную терапию с местным и системным применением суппозиториев Генферон® выявило временное достоверное повышение абсолютной и относительной концентрации лимфоцитов сразу после проведения курса лечения, а также снижение концентрации эозинофилов, которая у больных РВВК несколько повышена. При этом если в группе больных, получавших только антимикотическую терапию, достоверной динамики концентрации эозинофилов вообще не наблюдалось, то в основной группе через месяц зарегистрировано достоверное ($P < 0,05$) снижение данного параметра.

При анализе популяционного и субпопуляционного состава лимфоидных клеток у больных РВВК (табл. № 2) выявлено снижение по сравнению со здоровыми волонтерами абсолютной и относительной концентрации CD3+ и CD4+ при снижении соотношения CD4+/CD8+. Следует все же отметить, что, несмотря на достоверность наблюдавшегося снижения, указанные параметры не выходили за пределы физиологических норм. При сочетанном ректальном и вагинальном введении Генферона® отмечалась временная (только в исследовании, проведенном на 2-е сутки после окончания иммуотропной терапии) активация лимфоидных клеток со значительным увеличением концентрации CD16+CD56+, CD25+, HLA-DR+, CD3+ и CD4+ и повышением соотношения CD4+/CD8+. Описанную картину активации соответствующих популяций лимфоцитов можно расценивать, как временную смену Th2-направленности реакций иммунной системы, выявленную у женщин с РВВК, на Th1. На первый взгляд, не совсем очевидна причина повышения концентрации клеток с фенотипом CD16+CD56+. При более тщательном анализе происхождение данного явления проясняется, т.к., помимо своей основной функции – неспецифической элиминации корпускулярных структур, имеющих признаки генетически чужеродной информации, роль NK-клеток заключается также в регуляции клеточного иммунного ответа, в частности, за счет секреции ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-2, влияющих на развитие Th1 реакций, которые могут усиливать фагоцитоз [12].

Таблица 2
Популяционный и субпопуляционный состав лимфоидных клеток крови больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом
в процессе мониторинга (M±m; P)

Показатели Группы	CD3+		CD4+		CD8+		CD4+/ CD8+	CD19+		CD16+		CD25+		HLA – DR	
	%	n x 10 ⁹ /l	%	n x 10 ⁹ /l	%	n x 10 ⁹ /l		%	n x 10 ⁹ /l	%	n x 10 ⁹ /l	%	n x 10 ⁹ /l	%	n x 10 ⁹ /l
I (контрольная)	71,2± 5,6	1,37± 0,08	52,3± 4,4	1,01± 0,06	24,1± 1,7	0,47± 0,03	2,17± 0,17	15,6± 1,3	0,30± 0,02	11,5± 0,8	0,22± 0,02	12,6± 0,7	0,24± 0,02	8,7± 0,6	0,17± 0,01
II	61,2± 5,3	1,06± 0,07	42,3± 3,3	0,73± 0,05	25,7± 1,9	0,44± 0,03	* 1,64± 0,11	19,3± 1,6	0,33± 0,03	13,0± 1,2	0,22± 0,02	10,6± 0,6	0,18± 0,02	** 12,1± 1,1	* 0,22± 0,02
III	61,8± 5,1	1,09± 0,07	43,4± 3,9	0,77± 0,05	24,4± 1,8	0,43± 0,04	* 1,74± 0,13	19,1± 1,4	0,34± 0,03	14,1± 1,0	0,25± 0,02	10,2± 0,6	0,18± 0,02	** 12,8± 1,1	* 0,23± 0,02
II	61,1± 4,7	1,04± 0,07	42,8± 3,6	0,71± 0,05	24,9± 1,8	0,42± 0,03	* 1,72± 0,12	* 21,0± 1,9	0,35± 0,03	13,3± 1,4	0,22± 0,02	11,7± 1,0	0,20± 0,02	* 11,4± 0,9	0,19± 0,02
III	75,8± 5,2	1,96± 0,15	57,1± 3,9	1,48± 0,08	22,6± 2,0	0,59± 0,04	2,52± 0,21	17,2± 0,13	0,44± 0,04	27,6± 2,9	0,71± 0,05	30,1± 2,5	0,78± 0,04	*** 21,4± 1,6	*** 0,81± 0,06
II	59,4± 5,1	1,16± 0,08	46,6± 3,8	0,91± 0,07	24,3± 1,7	0,48± 0,04	1,91± 0,16	16,7± 1,4	0,33± 0,02	13,1± 0,8	0,26± 0,03	10,3± 0,8	0,20± 0,02	* 11,1± 1,0	0,21± 0,02
III	67,9± 5,5	1,14± 0,07	49,9± 4,2	0,84± 0,07	22,9± 1,7	0,38± 0,03	2,17± 0,18	14,1± 1,1	0,24± 0,02	14,2± 0,9	0,24± 0,02	17,5± 1,7	0,29± 0,03	* 9,1± 0,7	0,15± 0,01

Следует также отметить, что, не принимая значительного участия в постоянной регуляции иммунного ответа, НК-клетки могут направлять его в Th1 русло уже на ранних стадиях инфекционного процесса.

Несмотря на микробиологическую санацию возбудителя, выявленную, как отмечалось ранее, у больных группы сравнения, какой-либо достоверной динамики характеристик лимфоидных клеток в процессе мониторинга выявлено не было. Следовательно, указанные изменения были индуцированы именно примененным иммуностропным препаратом.

Единственной, но чрезвычайно интересной находкой, характеризующей иммуноглобулиновый статус, явилось более чем трехкратное увеличение концентрации IgE у больных РВБК. При этом на фоне терапии Генфероном® концентрация данного иммуноглобулина, имеющего 50% клиренс порядка 4-х суток, к седьмому дню снизилась на 30% и оставалась практически на данном уровне весь период наблюдения. В этом аспекте следует отме-

тить указанную ранее тенденцию к эозинофилии, выявленную у женщин, страдающих РВБК, и ее аналогичную динамику в процессе терапии предлагаемым методом.

При анализе состояния фагоцитарной активности микрофагов в периферической крови женщин, больных РВБК (табл. № 3), по большинству параметров выраженных различий по сравнению со здоровыми женщинами выявлено не было. Единственным исключением является АПП, отражающий потенциальную поглотительную активность всех лейкоцитов, содержащихся в одном объеме крови, и ИБ. Однако, обнаруженное нами снижение АПП ($P<0,05$) у больных РВБК до лечения зависело не от снижения поглотительной способности микрофагов, а от отмеченного ранее уменьшения их концентрации в периферической крови. Что касается бактерицидной активности микрофагов, то последняя, в особенности индекс бактерицидности, была до лечения достоверно снижена ($P<0,05 - P<0,01$).

Таблица 3

Фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови женщин, больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в процессе мониторинга ($M\pm m; P$)

Показатели		ФАЛ (%)	ФЧ (n)	ФИ (n)	АПП $\times 10^3/\text{л}$	% бактерицидности	ИБ
Группы							
I (контрольная)		62,3±3,9	3,24±0,27	1,99±0,12	6,45±0,59	61,3±3,1	1,58±0,09
До начала терапии	II	59,4±3,8	3,19±0,21	1,89±0,13	*	55,6±3,4	**
	III	58,7±4,1	3,21±0,24	1,88±0,12	*	56,9±3,6	*
7-е сутки терапии	II	*	3,29±0,29	1,88±0,16	5,04±0,43	56,1±3,3	*
	III	66,9±3,8	3,75±0,27	2,51±0,21 *	5,67±0,46	64,8±3,7	1,84±0,11 *
1 месяц мониторинга	II	57,7±4,1	3,15±0,25	1,81±0,14	4,46±0,33	56,2±3,5	1,28±0,09
	III	59,8±3,8	3,41±0,29	2,04±0,17	6,42±0,55 *	62,2±4,2	1,65±0,09 **

Удобнее всего анализировать описанные отклонения в данном параметре фагоцитарной функции нейтрофильных лейкоцитов совместно с анализом результатов теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), который коррелирует со степенью активации нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови. Его спонтанная активность является интегральным отражением активации нейтрофила под воздействием регуляторных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, Г-КСФ) и других цитокинов, а стимулированный тест коррелирует с мощностью опосредованного НАДФ-Н – оксидазой респираторного взрыва при фагоцитозе, т. е. с резервом кислородзависимого бактерицидного потенциала.

В условиях терапии Генфероном[®] наблюдалось повышение микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов, сопровождавшееся достоверным повышением относительного количества формазанпозитивных клеток в стимулированном НСТ-тесте. Таким образом, во-первых, направленность динамики бактерицидной активности микрофагов тесно коррелирует с направленностью динамики коэффициента мобилизации в стимулированном НСТ-тесте ($r=0,62$; $p<0,01$), а, во-вторых, интенсивность спонтанного НСТ-теста положительно ($r=0,57$; $p<0,05$) коррелирует с концентрацией ИЛ-1 β в сыворотке периферической крови. При этом относительно высокие концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-8 обусловлены, вероятно, наличием у этих больных воспалительного процесса. Что касается низкого коэффициента мобилизации в стимулированном НСТ-тесте, сопровождающегося сниженной бактерицидной активностью нейтрофильных гранулоцитов, то данный феномен обусловлен, вероятно, дисбалансом регуляторных цитокинов.

Как следует из табл. №4, в группе здоровых добровольцев сывороточная концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α , которые условно относят к провоспалительным цитокинам, была минимальной и в большинстве случаев находилась почти на пределе чувствительности метода. У больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом сывороточная концентрация данных цитокинов также не отличалась от показателей здоровых добровольцев. В тоже время, у этой категории больных выявлено двукратное снижение концентрации ИНФ- γ . Следует все же отметить, что данный факт не свидетель-

ствует о грубом нарушении интерфероногенеза у данной категории больных, т. к., во-первых, синтез данного цитокина индуцируется только в условиях антигенной стимуляции и, во-вторых, даже эти относительно низкие концентрации ИФН γ являются физиологическими и не выходят за рамки нормы, установленные большинством исследователей для здоровых женщин аналогичного возраста.

С нашей точки зрения, исследование антагонистических цитокинов при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе, отличающемся не всегда понятным иммунопатогенезом, в особенности в условиях воздействия высокоактивных иммуотропных агентов, каким является ИФН, представляется достаточно интересным и, возможно, информативным. Все ранее исследованные цитокины в той или иной степени обладают провоспалительными эффектами, тогда как ИЛ-4 и ИЛ-10 являются сильными ингибиторами активности макрофагов и Т-лимфоцитов и, следовательно, их можно отнести к цитокинам, обладающим противовоспалительными эффектами. Кроме того, ИЛ-4 является фактором роста для В-лимфоцитов и стимулирует их пролиферацию на раннем этапе дифференцировки, синтез антител, в особенности IgE. До начала лечения сывороточная концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 у женщин, страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, несколько превышала значения данных показателей у здоровых волонтеров, но, из-за высокого коэффициента вариации, достигающего 20 – 40%, эти различия не были достоверными.

Сразу после окончания курса иммуотропной терапии (7-е сутки лечения), то есть на фоне эффектов Генферона[®], концентрация ИЛ-1 β в основной группе повысилась по сравнению с исходной в 3,37 раза ($P<0,01$), что в 2,72 раза превышает значения контроля ($P<0,05$). Концентрация ИЛ-8 увеличилась, соответственно, в 5,08 и в 2,59 раза ($P<0,001$; $P<0,01$), и ИФН- γ – соответственно, в 7,96 и в 3,73 раза ($P<0,001$; $P<0,01$). В отличие от указанных цитокинов, сразу после курса системного и местного введения Генферона[®] достоверных изменений сывороточной концентрации ФНО- α не выявлено, хотя и отмечалось некоторое ее увеличение.

Касательно динамики сывороточных концентраций ИЛ-4 и ИЛ-10, на данном сроке исследования она была минимальной с незначительным снижени-

Таблица 4

Концентрация цитокинов в сыворотке крови женщин, больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в процессе мониторинга ($M \pm m; P$)

Показатели		ИЛ-1 β	ИЛ-8	ФНО- α	ИФН- γ	ИЛ-4	ИЛ-10
Группы		пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл
Контрольная группа		24,3 \pm 5,7	15,3 \pm 3,9	11,2 \pm 3,1	11,1 \pm 2,1	11,4 \pm 2,8	8,3 \pm 2,6
До начала терапии	II	20,2 \pm 4,3	9,9 \pm 2,8	7,9 \pm 2	* 5,7 \pm 1,3	18,8 \pm 4,6	10,4 \pm 3,1
	III	19,6 \pm 4,6	7,8 \pm 2,7	9,8 \pm 2,3	* 5,6 \pm 1,5	17,9 \pm 5,5	11,6 \pm 4,0
7-е сутки терапии	II	19,5 \pm 4,2	8,2 \pm 2,1	10,1 \pm 2,9	* 5,9 \pm 1,6	17,7 \pm 5,7	11,8 \pm 3,9
	III	* 66,1 \pm 15,8 **	** 39,7 \pm 7,9 ***	17,7 \pm 4,6	** 41,4 \pm 8,5 ***	10,6 \pm 4,9	9,1 \pm 4,6
1 месяц мониторинга	II	22,7 \pm 5,1	8,0 \pm 2,1	11,3 \pm 7,1	6,9 \pm 1,9	15,9 \pm 3,5	12,5 \pm 3,7
	III	27,8 \pm 6,6	11,0 \pm 2,8	7,1 \pm 2,1	10,7 \pm 2,9	6,3 \pm 2,9 *	8,8 \pm 3,1

ем по сравнению с исходными данными содержания ИЛ-4 (на 40%; $P > 0,05$) и ИЛ-10 (на 22%; $P > 0,05$). В исследовании, проведенном через 1 месяц мониторинга, в обеих группах не выявлено значимых различий в сывороточных концентрациях провоспалительных цитокинов как по сравнению с соответствующими параметрами контроля, так и с исходными данными. Чрезвычайно интересной находкой явилось почти трехкратное ($P < 0,05$) снижение концентрации ИЛ-4 в основной группе по сравнению с исходными значениями на этом сроке исследования, что привело к появлению достоверных различий по этому параметру между данными женщин основной группы (III) и группы сравнения (II).

Большинство цитокинов, являясь регуляторными и эффекторными молекулами клеточного взаимодействия, оказывают свое влияние короткодистантно и достаточно быстро распадаются в системном кровотоке. Исходя из изложенного, наиболее репрезентативное суждение о вероятных механизмах иммунопатогенеза любого, в том числе и инфекционного, процесса можно составить, только исследуя цитокиновый спектр (про-, противовоспалительные и регуляторные цитокины) *in situ*. В нашем случае это цервико-вагинальная слизь женщин, больных

рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, в процессе терапии.

Концентрация основного макрофагального цитокина ИЛ-1 β в цервико-вагинальной слизи женщин, больных РВВК (табл. № 5) была в среднем на 80% ниже, чем у здоровых женщин, но эта разница из-за высокого коэффициента вариации не была достоверной ($P > 0,05$).

На 7-е сутки терапии, в основной (III) группе больных, концентрация данного цитокина увеличилась более чем в 24 раза ($P < 0,001$), превысив значения контроля более чем в 12,8 раза ($P < 0,001$). К месячному сроку мониторинга в основной группе концентрация ИЛ-1 β снизилась более чем в 3, 4 раза, несколько, хотя и не достоверно, превышая значения контроля, но находясь на достоверно более высоком уровне по сравнению с данными II группы. При этом следует отметить, что какой-либо достоверной динамики концентрации данного цитокина в цервико-вагинальной слизи в периоде лечения и последующего мониторинга, т.е. как при наличии, так и при отсутствии у большинства пациенток кандидозной инфекции в группе пациенток, получавших современную системную этиотропную терапию, не было выявлено.

Таблица № 5

Концентрация цитокинов в цервико-вагинальной слизи женщин, больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в процессе мониторинга ($M \pm m; P$)

Показатели		ИЛ-1 β	ИЛ-8	ФНО- α	ИФН- γ	ИЛ-4	ИЛ-10
Группы		пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл
Контрольная группа		1260 \pm 308	512 \pm 157	1840 \pm 370	240 \pm 92	194 \pm 63	184 \pm 61
До начала терапии	II	742 \pm 215	762 \pm 218	1940 \pm 510	220 \pm 56	302 \pm 91	218 \pm 59
	III	671 \pm 191	888 \pm 237	2103 \pm 502	238 \pm 66	327 \pm 88	227 \pm 66
7-е сутки терапии	II	802 \pm 270	541 \pm 114	1685 \pm 419	260 \pm 72	328 \pm 91	203 \pm 92
	III	*** 16218 \pm 3102 **	* 1080 \pm 245	** 4887 \pm 935 **	*** 8975 \pm 2331 ***	104 \pm 45 *	231 \pm 103
1 месяц мониторинга	II	844 \pm 215	406 \pm 101	1593 \pm 374	260 \pm 77	305 \pm 81	234 \pm 52
	III	* 2720 \pm 830 **	310 \pm 82	1333 \pm 308	320 \pm 86	210 \pm 51	196 \pm 62

В противоположность ИЛ-1 β , концентрация ИЛ-8 у больных женщин до лечения имела тенденцию ($P > 0,05$) к повышению, но под воздействием иммуностропной терапии синтез данного хемокина увеличился всего лишь на 22%, выйдя на границы достоверных ($P < 0,05$) различий в сравнении с группой здоровых женщин. К месячному сроку мониторинга его концентрация снизилась в 2,86 раза по сравнению с исходной. Хотя в группе сравнения не было выявлено достоверной динамики уровня ИЛ-8, но, также как и в основной группе, после санации вульвовагинальной зоны от кандидной инфекции, отмечалась постоянная тенденция к снижению концентрации данного цитокина в слизи.

Динамика концентрации ФНО- α в цервико-вагинальной слизи в значительной степени напоминает описанную ранее для ИЛ-8. Единственным отличием является более значительное ($P < 0,01$) повышение концентрации данного монокина сразу после курса системной и местной терапии с использованием Генферона[®] как по сравнению с контролем, так и с исходными значениями.

В зонах, контактирующих с внешней средой и, как следствие, постоянно контаминированных антигенами, к которым относится цервиковагинальная зона, имеющая собственную локальную

подсистему иммунитета, концентрация цитокинов в естественных жидкостях, в частности в цервико-вагинальной слизи, является значительно более высокой, чем в системном кровотоке. Так, если в периферической крови по данным литературы и по результатам наших исследований концентрация ИФН- γ в 60 – 80% случаев находится на границах чувствительности методов, то в цервико-вагинальной слизи данный цитокин выявлялся у 72% здоровых женщин и почти у 100% - страдающих рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. Вне периода проведения иммуностропной терапии концентрация ИФН- γ у больных женщин практически не отличалась от параметров контроля. Введение в комбинированную терапию Генферона[®] (III группа, 7-е сутки) индуцировало временную индукцию синтеза ИФН- γ с подъемом его концентрации в цервиковагинальной слизи более чем в 37 раз по сравнению с исходной и более чем в 32 раза по сравнению с уровнем контроля ($P < 0,001$).

Концентрация ИЛ-4 в цервико-вагинальной слизи больных женщин почти в 2 раза превышала данный показатель группы здоровых добровольцев, но эти различия не являлись достоверными. На протяжении срока иммунологического мониторинга выраженной динамики как концентраций ИЛ-4,

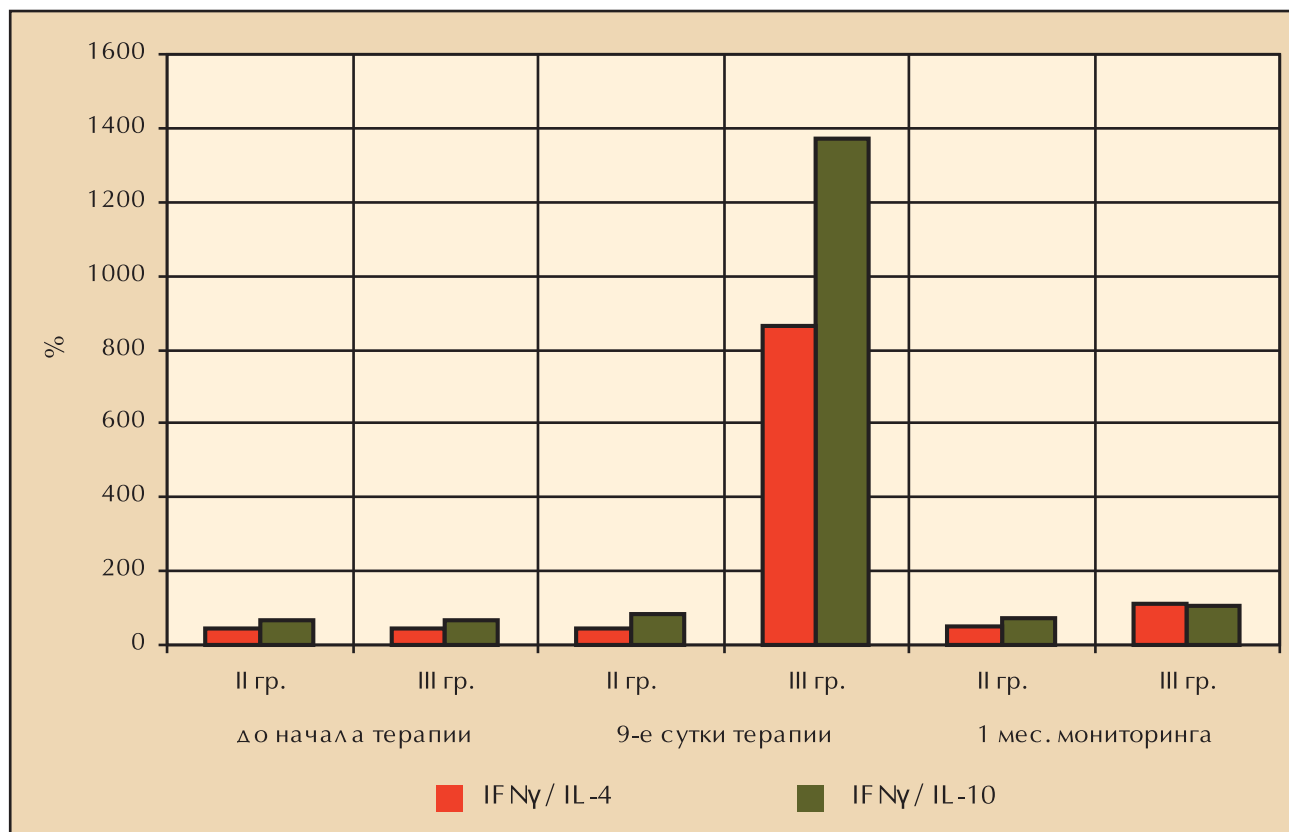


Рисунок 1. Соотношение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов (в % по отношению к контролю) в цервико-вагинальной слизи женщин, больных РВВК, в процессе мониторинга

так и ИЛ-10 не отмечалось. Исключение составило снижение концентрации ИЛ-4 более чем в 2 раза на 7-е сутки мониторинга в основной группе с появлением достоверных ($P < 0,05$) различий по сравнению со II группой.

При анализе изложенного материала создается впечатление, что у женщин, страдающих РВВК, по параметрам как системного, так и местного иммунитета явно формируется Th2–девиация иммунной системы. Это подтверждается постоянно присутствующей легкой эозинофилией, повышенной концентрацией в сыворотке крови IgE и ИЛ-4, низкой концентрацией в цервико-вагинальной слизи ИФН- γ при повышенной концентрации ИЛ-4. Но, в большинстве случаев, выявленные отклонения не всегда были достоверными. Поэтому мы попытались в качестве дополнительного критерия иммунного ответа в процессе терапии ввести коэффициент соотношения концентрации в цервико-вагинальной слизи ИФН- γ (классического “провоспалительного” цитокина) к концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 (основных “противовоспалительных и регуляторных” цитокинов).

Соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 и ИФН- γ /ИЛ-10 у здоровых женщин является относительно низким ввиду того, что в отсутствие антигенной стимуля-

ции синтез ИФН- γ практически отсутствует, тогда как фоновый синтез как ИЛ-10, так и ИЛ-4 сохраняется по причине разнообразия клеточных популяций, спонтанно синтезирующих эти цитокины. В отсутствие иммуотропной терапии описанные соотношения у больных РВВК были еще более низкими, но достоверно не отличались от контроля. Сразу после окончания курса комплексной терапии с системным и местным применением Генферона[®] соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 увеличилось в 7,7 раза ($P < 0,001$), а соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 увеличилось в 12 раз ($P < 0,001$). Данный факт объясняется тем, что введенный в составе Генферона[®] экзогенный ИФН- $\alpha 2$ индуцировал выраженное усиление синтеза ИФН- γ , но при этом, хотя и в значительно меньшей степени, увеличился синтез и ИЛ-10, тогда как синтез ИЛ-4 хотя и незначительно, но даже уменьшился.

Согласно современным данным, у большинства больных вульвовагинальным кандидозом выявляются высокие уровни IgE в вагинальной жидкости [11] и отмечается повышенное содержание простагландина E2 [15], который оказывает угнетающее действие на опосредованную макрофагами пролиферацию лимфоцитов в ответ на антигены Candida,

а также стимулирует размножение *Candida albicans* [9]. Все вышеперечисленное позволило предположить, что при отсутствии существенных изменений со стороны лимфоцитов периферической крови в ткани влагалища развивается локализованный специфический иммунодефицит по отношению к антигенам *Candida*, который по цитокиновому статусу соответствует профилю Th2, с преобладанием эффектов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и зависимых от них реакций I типа гиперчувствительности. Поскольку, по мнению большинства исследователей, Th1 и Th2 реакции взаимно угнетают друг друга, становится

ясной вероятная природа снижения в этих условиях резистентности цервико-вагинальной зоны к грибам рода *Candida*, а именно подавление протективных реакций Th1 профиля. Соотношением реакций Th1 и Th2 профилей объясняются и различные варианты течения кандидоза: манифестные формы вульвовагинального кандидоза с выраженной колонизацией обусловлены снижением Th1 реакций при повышении Th2, манифестные формы с малой колонизацией – повышением Th2 при сохранном Th1 профиле, а неманифестные формы при выраженной колонизации – снижением реакций обоих типов.

ВЫВОДЫ:

1. Разработан новый метод комплексного лечения рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов у женщин с применением системной противогрибковой терапии итраконазолом на основании наиболее частой чувствительности к данному антимикотику, в комплексе с патогенетически обоснованным сочетанным системным (ректальным, 2 раза в сутки в течение 5 дней) и топическим (вагинальным, 1 раз в сутки на ночь в течение 5 дней) введением суппозиторий Генферон®.

2. Сочетанное системное (ректальное) и топическое (вагинальное) введение суппозиторий Генферон® в указанных дозах больным рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом индуцирует временную фазную активацию параметров системного и, в основном, местного иммунитета с повышением микробицидной активности нейтрофильных лейкоцитов, нормализацией стимулированного НСТ-теста, увеличением количества CD4+, CD16+CD56+, CD25+, HLA-DR+ и соотношения CD4+/CD8+ в периферической крови, снижением концентрации IgE, резким повышением концентраций ИЛ-1β, ИЛ-8, ИФН-γ и, в меньшей степени, ФНО-α, при минимальной реакции со стороны ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови и цервико-вагинальной слизи, что обуславливает активацию противогрибковых саногенетических механизмов, более полноценную элиминацию *Candida spp.* и, в среднем, в 2,5 раза (по критерию балльной оценки) более высокую клинико-микробиологическую эффективность предлагаемой терапии по сравнению с изолированным применением итраконазола.

3. Предлагаемое комплексное лечение больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом позволило снизить количество рецидивов (по микробиологическому контролю – более 10³ КОЕ): при месячном исследовании - в 6,32 раза (соответственно 2,8% против 17,7% в группе сравнения), при 6-месячном сроке мониторинга – в 7,96 раза (соответственно 2,8% против 22,3%), что свидетельствует о более полноценной санации очагов кандидной инфекции.

4. Клиническая эффективность предлагаемого метода комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза по сравнению с изолированным системным лечением итраконазолом по суммарной балльной оценке является более высокой: в исследовании на 7-е сутки мониторинга в 2,1 раза, на месячном сроке – соответственно в 2,4 раза, на 6-месячном – в 2,9 раза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Боровиков И. О. Иммунологические аспекты патогенеза урогенитальных микоплазмозов у женщин и их комплексная терапия. // Автореф.... дисс. канд. мед. наук. – Краснодар, 2000.
2. Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Вульвовагинальный кандидоз – современные пути решения проблемы. // Трудный пациент – 2006 - №9(4). – с. 33-37.
3. Романовская Т. А., Сергеев Ю. В. Хронический вагинальный кандидоз: новые возможности терапии. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005, №1. – с. 1-4.
4. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л., Караулов А. В., Маликов В. Е., Сергеев Ю. В., Жарикова Н. Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000; N 2: с. 99-107.
5. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. – М.: “Триада-Х”, 2001.
6. Beno D., Stever A., Mathews H. Growth inhibition of *Candida albicans* hyphae by CD8+ lymphocytes. // *J Immunol.*, 2000, May 15, V. 154, №10, p. 5273-5281.
7. Geiger A., Foxman B., Sobel J. Chronic vulvovaginal candidiasis: characteristics of women with *Candida albicans*, *Candida glabrata* and no *Candida*.// *Genitourin. Med.*, 2005, Oct 71, №5, p. 304-307.
8. Kalo A., Segal E. Interaction of *Candida albicans* with genital mucosa: effect of sex hormones on adherence of yeasts in vitro. // *Can. J. Microbiol.* – 2005. – V. 34, № 3, p. 224-228.
9. Kalo-Klein A., Witkin S. Prostaglandin E2 enhanced and gamma interferon inhibits germ tube formation in *Candida albicans*.// *Infect. Immunol.*, 2000. V.,58, p. 260-262.
10. Nyirjesy P., Seeney S., Groby M., Jordan C., Buckley H. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. // *Am. J. Obstetr. Gynecol.* – 2005. - № 173 (3 Pt. 1). – p. 820-823.
11. Reguels P., Garcia Fernandez J., Moragues M., Schneider J., Quindos G., Ponton J. Detection of anti-*Candida albicans* IgE antibodies in vaginal washes from patients with acute vulvovaginal candidiasis. // *Gynecol. Obstetr. Invest.* – 2004. – V, 37 №2 – p. 110-114.
12. Scaringi L., Rosati E., Cornacchione P., Fettucciari K., Sabatini R., Biondi R., Mezzasoma L., Valiani M., D’Errico P., Marconi P. Local and systemic immune response to inactivated *Candida albicans* in mice.//*Nat Immunol.*, 2005, Sep 14, №5-6, p. 234-249.
13. Sobel J., Kauffman C., McKinsey D. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group.// *Clin. Infect. Dis.*, 2000 Jan; V. 30, №1, p. 19-24.
14. Witkin S., Kalo-Klein A., Galland L., Teich M., Ledger W. Effect of *Candida albicans* plus histamine on prostaglandin E2 production by peripheral blood mononuclear cells from healthy women with recurrent candidal vaginitis. //*J. Infect. Dis.*, 2001, V.164, p.396-399.
15. Witkin S. Immunologic factors influencing susceptibility to recurrent candidal vaginitis. //*Clin. Obstetr. Gynecol.*, 2001, V. 34, p.662-668.