

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи



Ильина Ольга Викторовна

**ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТОПИЧЕСКОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
КАНДИДОЗНЫХ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Снимщикова Ирина Анатольевна

Орел – 2010

04201057977

30.06.2010

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Роль иммунологических механизмов в патогенезе вульвовагинального кандидоза	11
1.2. Способы иммунотерапии в комплексном лечении кандидозного вульвовагинита и их клиническая эффективность	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Клиническая характеристика больных	32
2.2. Методы лабораторного обследования больных	35
2.3. Способ локальной иммунокоррекции препаратами иммунорегуляторных пептидов.	38
2.4. Методы статистической обработки	38
ГЛАВА 3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЁННОГО И ПРИОБРЕТЁННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ КАНДИДОЗНЫМ ВУЛЬВОВАГИНИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.	39
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИЧЕСКОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КАНДИДОЗНЫМ ВУЛЬВОВАГИНИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83

ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП	Антимикробные пептиды
АФК	Активные формы кислорода
ВВК	Вульвовагинальный кандидоз
ВЗОМТ	Воспалительные заболевания органов малого таза
ВС	Вагинальный смыв
ГЗТ	Гиперчувствительность замедленного типа
ГКС	Глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИКК	Иммунокомпетентные клетки
ИЛ	Интерлейкин
ИЛ-1Ra	рецепторный антагонист ИЛ-1
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФН	Интерферон
КВВ	Кандидозный вульвовагинит
ЛИ	Локальная иммунотерапия
ЛФ	Лактоферрин
МНФ	Мононуклеарные фагоциты
МНК	Мононуклеары крови
ПМП	Противомикробные пептиды
ОГУЗ ОКБ	Областное учреждение здравоохранения «Орловская област- ная клиническая больница»
ТИ	Топическая иммунокоррекция
ТФР	Трансформирующий фактор роста
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФНО	Фактор некроза опухолей
ЦК	Цитокин
CD	Кластер дифференцировки

Ig	Иммуноглобулин
NK	Натуральные киллеры
NO	Оксид азота
NOS	NO – синтаза
LL37/hCAP18	кателицидин LL37
Th	T-хелперы
Th1	T-хелперы 1
Th2	T-хелперы 2
TLR	Toll - подобный рецептор

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ.

За последнее десятилетие большую клиническую и социально-экономическую значимость приобрела проблема вагинального кандидоза, а также смешанных бактериально-грибковых инфекций влагалища и вульвы, которые, по данным различных авторов, регистрируются у 45-75% женщин репродуктивного возраста [3, 22, 25, 69, 87, 90, 93, 151, 160, 194, 228].

На сегодня убедительно доказано, что генитальный кандидоз является одной из частых причин нарушения овариально-менструального цикла, репродуктивной функции и в целом качества жизни женщин, а также этиологическим фактором ante- и интранатального инфицирования плода [3, 85, 86, 93, 119, 141, 147, 156, 195].

Нормальная микрофлора влагалища обеспечивает колонизационную резистентность половых путей и предотвращает их заселение патогенами, а также чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормального микроценоза [27, 93, 101, 123, 137, 160]. Устойчивость вагинальной микроэкосистемы нарушается под воздействием неблагоприятных экологических факторов, нерационального применения лекарственных средств и др., что приводит к развитию дисбиотических процессов и активации латентной моно- и микст-инфекции. В последние годы показано, что в этиологии генитального кандидоза, наряду с сохранением ведущей роли *Candida albicans*, отмечается тенденция к увеличению частоты инфекций, вызванных не-*albicans* видами *Candida* и кандидо-бактериальными ассоциациями, которые, как правило, характеризуются хроническим рецидивирующим течением и резистентностью к антимикотикам [2, 14, 22, 24, 147, 166, 207].

Известно, что важную роль в хронизации кандидозной инфекции генитального тракта играет нарушение местной антиинфекционной защиты влагалища и системного иммунитета [44, 68, 73, 88, 89, 101, 158, 213, 214, 215]. Вместе с тем закономерности дисрегуляции компонентов врождённого и

адаптивного иммунитета при монокандидозном и кандидо-бактериальном поражении генитального тракта изучены недостаточно, а механизмы формирования локального иммунодефицита при данной патологии на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза нуждаются в уточнении, что определяет необходимость разработки новых патогенетически обоснованных подходов к терапии данной патологии с учётом сопутствующих иммунных нарушений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оптимизация лечения больных кандидозными вульвовагинитами на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза путём топического применения препаратов иммунорегуляторных пептидов.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. Провести комплексное исследование параметров врождённого иммунитета (уровня продукции антимикробного пептида LL-37, оксида азота, экспрессии Toll-2 подобного рецептора моноклеарами крови и клетками вагинального смыва) и оценить их прогностическую значимость при кандидозных вульвовагинитах, протекающих в виде моно- и микст-инфекции.
2. Изучить состояние системного и локального цитокинового статуса у женщин с различными формами генитального кандидоза на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.
3. Изучить *in vitro* антикандидозную активность препаратов миелопид и суперлимф.
4. Разработать способ топической иммунокоррекции препаратом миелопид и оценить его клиническую эффективность в комплексном лечении кандидозных вульвовагинитов, протекающих на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, в сравнении с традиционными методами и локальной иммунотерапией препаратом суперлимф.
5. Исследовать влияние локальной иммунотерапии на динамику показателей иммунного статуса больных кандидозными вульвовагинитами на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА.

Определена прогностическая значимость комплексного исследования на системном и локальном уровне продукции антимикробного пептида LL-37, оксида азота, цитокинового статуса, экспрессии Toll-2 подобного рецептора мононуклеарами крови и клетками вагинального смыва при кандидозных вульвовагинитах, протекающих в виде моно- и микст-инфекции на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Впервые установлена прямая антикандидозная активность препаратов миелопид и суперлимф.

Впервые разработан и внедрен в гинекологическую практику способ топической иммунокоррекции препаратом миелопид при кандидозных вульвовагинитах; проведена оценка его эффективности в сравнении с традиционным лечением и локальной иммунотерапией препаратом суперлимф.

Выявлено положительное влияние локальной иммунокоррекции препаратами миелопид и суперлимф на динамику показателей локального и системного иммунитета женщин с кандидозными вульвовагинитами на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.

Полученные данные об антикандидозной активности препаратов миелопид и суперлимф обосновывают возможность их локального использования у женщин с различными формами генитального кандидоза.

Определены прогностические критерии неблагоприятного течения кандидозных вульвовагинитов, протекающих в виде моно- и микст-инфекции на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, в соответствии с предложенной шкалой балльной оценки степени тяжести патологического процесса и эффективности лечения.

Топическое применение при кандидозных вульвовагинитах на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза препаратов миелопид или суперлимф (интравагинально) позволяет улучшить результаты лечения: снизить частоту рецидивов и повысить качество жизни женщин.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

Иммунный статус женщин с кандидозным вульвовагинитом на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза характеризуется дисбалансом факторов системного и локального антиинфекционного иммунитета (продукции антимикробного пептида LL-37, оксида азота, воспалительных и иммуносупрессорных цитокинов, экспрессии TLR2 моноклеарами крови и клетками вагинального смыва).

Прогностическими критериями неблагоприятного течения генитального кандидоза (при моно- и микст-формах инфекции) на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза являются снижение в вагинальном смыве и сыворотке крови уровней антимикробного пептида LL-37, ИФН- γ и оксида азота (в вагинальном смыве), повышение концентрации ИЛ-10 и рецепторного антагониста ИЛ-1, гиперэкспрессия TLR2 моноклеарами крови и клетками вагинального смыва.

Препараты иммунорегуляторных пептидов миелопид и суперлимф обладают антимикробной активностью в отношении *C. albicans*.

Использование в комплексном лечении кандидозных вульвовагинитов, протекающих на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, топической иммунокоррекции препаратами иммунорегуляторных пептидов (миелопид или суперлимф) ускоряет купирование локального воспалительного процесса и восстановление колонизационной резистентности генитального тракта, снижает частоту рецидивов заболевания и способствует повышению качества жизни у 66,1-66,7% женщин.

Установлена более высокая клиническая эффективность локального применения препарата суперлимф в комплексном лечении микст-формы кандидозного вульвовагинита, миелопида – при монокандидозной инфекции на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Топическое применение препаратов иммунорегуляторных пептидов (миелопид; суперлимф) приводит к восстановлению исходно нарушенных показателей врождённого и адаптивного иммунитета женщин с кандидозны-

ми вульвовагинитами на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ.

Способ топической иммунокоррекции препаратами миелопид и суперлимф при кандидозных вульвовагинитах внедрен в практику работы ОГУЗ «Орловская областная клиническая больница», ОГУЗ «Областной перинатальный центр», Женская консультация Советского района (МЛПУЗ «Родильный дом г. Орла»). Полученные результаты используются в учебном процессе кафедр иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет».

СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НИР.

Работа проведена в соответствии с планом НИР ГОУ ВПО «Орловский государственный университет» (номер госрегистрации комплексной темы 14.00.03).

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Всероссийской конференции «Актуальные проблемы педиатрии и дерматовенерологии» (Орёл, 2005), «Современные технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия» (Курск, 2006); XI Всероссийском научном Форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2007); Первом Объединённом научно-практическом форуме детских врачей (Орёл, 2008), межкафедральной конференции медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет».

Работа выполнялась при финансовой поддержке грантов Российского Гуманитарного Научного Фонда: проект № 05-06-06466а «Разработка и внедрение новых методов диагностики, лечения и профилактики бесплодия», 2005-2006 г.г.; проект № 09-06-00912а «Разработка и внедрение новых подходов к сохранению и улучшению репродуктивного здоровья семьи», 2009 г.

ПУБЛИКАЦИИ.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ (4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ.

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 рисунком, 5 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований (2 главы), заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 118 отечественных и 134 зарубежных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль иммунологических механизмов в патогенезе вульвовагинального кандидоза

Одной из важных проблем в гинекологии остается острая и хроническая кандидозная инфекция, которая регистрируется преимущественно у женщин репродуктивного возраста и может быть обусловлена многообразием предрасполагающих факторов экзогенного и эндогенного происхождения [3, 22, 69, 87, 89, 141, 147, 156, 195].

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых технологий диагностики и лечения кандидозных вульвовагинитов, сохраняется высокая частота их хронизации, склонность к рецидивирующему течению, что обуславливает снижение качества жизни женщин и ассоциируется с неблагоприятным течением беременности и родов. Поэтому необходимость совершенствования методов диагностики и лечения генитального кандидоза не вызывает сомнений [2, 25, 26, 68, 69, 70, 151, 160, 194].

В исследованиях, посвящённых кандидозным инфекциям, установлено, что все они сопровождаются теми или иными изменениями отдельных компонентов иммунной системы [87, 89, 90, 101, 213, 214, 215].

Иммунная защита организма против различных патогенов, в том числе грибов рода кандиды, осуществляется в результате скоординированной работы врождённой и адаптивной систем локального и системного иммунитета [35, 39, 88, 94, 115, 213, 236].

Иммунная система слизистых оболочек половых путей является частью общей иммунной системы слизистых поверхностей и обладает структурным и функциональным сходством, но имеет и ряд отличий. Одно из них – отсутствие высокоорганизованных вторичных лимфоидных узлов типа пейеровых бляшек, а также чувствительность слизистой оболочки к стероидным гормонам яичников, которые влияют на афферентное и эфферентное звено иммунного ответа [65, 112, 116, 118, 126, 152, 161]. Так, показана зависимость эпи-

зодов рецидива кандидозной инфекции влагалища от фазы менструального цикла и овариальной функции женщины [27, 38, 69, 127, 162]. Кроме того, установлено прямое стимулирующее действие эстрогенов на рост грибов *Candida*. Однако внимание современных исследователей в большей степени привлечено к влиянию половых гормонов на строение эпителия, способствующее лучшей адгезии к нему патогенов. Показано, что эстрогены стимулируют адгезию грибов к эпителию гениталий, а также повышают avidность вагинального эпителия к *Candida* [85, 87, 252].

Эпителиальные клетки служат физическим барьером для потенциальных патогенов [27, 89, 161]. Эпителий слизистых оболочек влагалища продуцирует спектр антимикробных молекул, включающих лактоферрин и трансферрин, лизоцим и белки системы комплемента [27, 89, 101, 105, 161]. Эти факторы попадают в вагинальное отделяемое наряду с Ig A, Ig G, Ig M – гуморальными факторами иммунной системы, содержащимися в секретах в различной концентрации и обладающими специфической активностью. Ig A являются наиболее важными антителами внешней секреции, обеспечивающими защиту на уровне слизистых поверхностей. Ig G, напротив, имеет в основном сывороточное происхождение и проникает в секреты путем трансудации [115, 118, 161]. О важном значении гуморальных факторов в процессах местной защиты слизистых половых путей свидетельствует высокая частота различных форм инфекционно-воспалительных заболеваний у больных со сниженной продукцией сывороточных иммуноглобулинов. Установлено, что титр специфических агглютининов класса IgM повышается на ранних стадиях кандидозной инфекции, снижаясь при успешной противогрибковой терапии [130, 135, 149, 152]. Высокий или нарастающий титр IgA отражает активную инфекцию и имеет наибольшее диагностическое и прогностическое значение при глубоком кандидозе. Однако, согласно данным литературы, рецидивирующий вагинальный кандидоз не ассоциируется с дефицитом секреторного и общего IgA, хотя описаны дефекты покрытия грибковых клеток S-

IgA и разрушение иммуноглобулина кандидными протеиназами [88, 89, 136, 143, 152, 161].

Эпителиальные клетки на поверхности слизистых оболочек также продуцируют α - (HD-5) и β - (HBD-1-4) дефенсины [10, 35, 38, 144, 145, 193]. Являясь естественными антибиотиками, дефенсины не только изменяют заряд на поверхности микробов, формируя поры в их мембранах и нарушая проницаемость, но и являются хемотаксическими факторами для незрелых дендритных клеток и Т-клеток памяти. Показаны отличия в выраженности экспрессии противомикробных пептидов (ПМП) на уровне мРНК и на уровне пептидов в различных отделах урогенитального тракта, что обусловлено необходимостью защиты слизистых мочеполовой системы от постоянного действия факторов окружающей среды и патогенных микроорганизмов. Так, наибольшая выработка во влагалище характерна для HD-5 и HBD-1 [10, 35, 148, 169, 184]. Установлено Candida-стимулирующее действие на продукцию эпителиальными клетками влагалища HBD-2 пептидов. Нарушение экспрессии β - дефенсинов в слизистых репродуктивного тракта выявлено при хламидийной урогенитальной инфекции и внутриутробном инфицировании плода [10, 11, 35, 169, 226].

Наряду с дефенсинами у человека идентифицировано еще один представитель ПМП из семейства кателицидинов – LL37/hCap18, который синтезируется в виде препробелка [10, 11, 35, 38, 112, 208, 230, 248, 249]. Для проявления противомикробной активности кателицидин человека нуждается в протеолитической активации такими ферментами, как, например, нейтрофильная эластаза и протеиназа. LL37/hCap18 обладает прямой антибактериальной активностью в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий, а также грибов и вирусов. Установлено, что LL37 оказывает иммунорегуляторное действие на фагоцитарные, дендритные клетки и Т-лимфоциты, а также проявляет синергический антибактериальный эффект с дефенсинами [38, 193, 208, 223]. В недавних исследованиях было продемонстрировано участие LL37 в процессах репаративной регенерации тканей и

ангиогенеза [175, 189, 201, 222, 232]. При этом антитела к LL37 провоцировали реэпитализацию повреждений кожи. В отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные данные об изменении продукции кателицидинов при раневых процессах, заболеваниях бронхолёгочной системы, болезни Крона и др. [173, 181, 196, 202, 222, 232]. Однако продукция LL37 при инфекционно-воспалительных заболеваниях генитального тракта, в том числе кандидозного генеза, практически не изучена.

Состояние эпителиального барьера на поверхности слизистых оболочек генитального тракта регулируется также такими агентами, как цитокины, стероидные гормоны, бактериальные продукты и др. [8, 18, 23, 34, 120]

В развитии патологического процесса большое значение имеет колонизационная резистентность слизистой влагалища, которая определяет устойчивость эпителия слизистой к колонизации условно-патогенными и патогенными микроорганизмами [27, 93, 101, 123, 160]. Одним из основных факторов местной противoinфекционной защиты репродуктивного тракта является нормальная микрофлора влагалища. Вагинальная микрофлора включает грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-аэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. Установлено, что отделяемое влагалища в норме содержит до $10^8 - 10^{10}$ микроорганизмов в 1 мл. Основным компонентом вагинальной микрофлоры являются H_2O_2 продуцирующие лактобактерии различных видов, которые составляют около 90-95%. Изменению состава микрофлоры влагалища посвящены многочисленные исследования [24, 27, 40, 42, 70, 81, 87, 137, 151, 156]. Отмечено подавление роста *C. albicans* в присутствии лактобацилл, однако показано, что, полная элиминация лактобацилл не приводит к росту кандидной колонизации или инфекции [63]. Бактерии конкурируют с *Candida* spp. за питательные вещества, рецепторы адгезии, выделяют фунгицидные факторы. Известно, также, что в отсутствие *Candida* spp. число других микроорганизмов во влагалище увеличивается, а лечение антибактериальными средствами приводит к росту числа *Candida* spp [11, 25, 42, 47, 59, 63, 228, 234, 243].

Одним из важных обобщений иммунологии последних лет стало открытие молекулярных механизмов функционирования системы врождённого иммунитета, их роли в колонизационной резистентности и развитии ответа на различные микроорганизмы [35, 37, 133, 140, 168, 169, 170].

Так, установлено, что важную роль в защите организма от патогенов имеет экспрессия сигнальных Toll-подобных и NOD рецепторов клетками врождённого иммунитета (макрофагами, нейтрофилами, естественными киллерами и др.), которые распознают высоко консервативные патоген-ассоциированные молекулярные образы (паттерны) микроорганизмов. Связывание патогенов с Toll-рецепторами инициирует секрецию противомикробных пептидов, цитокинов, кислородных радикалов которые, индуцируют развитие воспалительной реакции, направленной на элиминацию патогена [10, 37, 49, 113, 133, 140, 238].

В настоящее время у человека открыто 11 Toll-подобных рецепторов, которые различаются по специфичности к различным лигандам. Наиболее широким спектром специфичности из всех идентифицированных Toll-рецепторов обладает TLR-2, которые связываются с липопротеинами грамположительных, грамотрицательных бактерий и микобактерий, пептидогликаном и липотейхоевой кислотой грамположительных бактерий, грибковым зимозаном [37, 113, 140, 199, 235, 241]. В последние годы показана экспрессия Toll-подобных рецепторов (в особенности TLR-2 и TLR-4) в эпителии эндометрия и эпителиальных клетках нижних половых путей. Показано, что при физиологически протекающей беременности уровни TLR-2 и TLR-4 различались, за счет преобладания TLR-2, что объяснялось более широким спектром микробных лигандов, распознаваемых данными рецепторами. У беременных с урогенитальной инфекцией также выявлен более высокий уровень экспрессии TLR-2 и незначительное изменение - TLR-4 [10, 49, 80, 133, 140, 190]. Группой исследователей из Чикагского университета было показано увеличение экспрессии м-РНК TLR-2 и TLR-4 при бактериальном вагинозе. Однако в доступной литературе отсутствуют данные по состоянию экс-

прессии Toll-подобных рецепторов у женщин с кандидозными вульвовагинитами, в том числе на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Как уже отмечалось, в раннюю фазу врождённого иммунного ответа взаимодействие микроорганизмов с паттерн-распознающими рецепторами фагоцитов и эпителиальных клеток приводит к синтезу активационных молекул – хемокинов и других цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН- α , ИФН- β , ГМ-КСФ и др.[15, 23, 34, 120, 144]

Согласно современным данным, источниками хемокинов является большинство клеток периферической крови и тканей [10, 34, 94, 124]. Основные биологические эффекты связаны с их хемоаттрактантной активностью в отношении фагоцитов к месту воспаления. Увеличение концентрации хемокинов в биологических жидкостях описано при различных заболеваниях, сопровождающихся нейтрофильной инфильтрацией тканей очага воспаления [5, 18, 19, 23, 43, 96, 97, 124]. Показано, что уровень ИЛ-8 в плазме увеличен у пациентов с сепсисом, а за счёт увеличенной продукции этого хемокина у пациентов с воспалительными заболеваниями происходит более быстрое завершение фазы воспаления и переход в фазу образования грануляционной ткани [97, 99, 101, 108]. Описано повышение концентрации ИЛ-8 в вагинальном секрете у женщин с кандидозным вульвовагинитом [114, 164].

ИЛ-8 является не только хемоаттрактантом для нейтрофилов, но и может активировать клетки в очаге воспаления, усиливая адгезию и дегрануляцию фагоцитов, активируя выброс супероксидных радикалов и фагоцитоз [18, 23, 43, 101, 124].

Многочисленными работами по изучению функциональной активности нейтрофилов при инфекционных процессах установлено ослабление их функций, что имеет решающее значение в течении и исходе инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта [60, 139]. Так, у больных с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом показано снижение фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, прини-

мающих участие в системных реакциях и осуществляющих защиту на органном уровне [84, 88, 89, 139, 166, 176, 229].

Наряду с нейтрофилами, ведущую роль в противоинфекционном иммунитете играют макрофаги [39, 52, 53, 211, 214, 217, 229]. Однако, при поглощении *C. albicans* фагоцитами грибковые клетки могут противостоять неокислительным механизмам с помощью протеиназ. Кроме того, за счет наличия у *C. albicans* фермента каталазы, может предотвращаться действие перекиси водорода. Следует также отметить, что грибы конкурируют с клетками макроорганизма за железо, необходимое для работы окислительных противомикробных систем фагоцитов, что значительно снижает их активность [53, 125, 217, 219, 221, 239].

Рядом исследований показано снижение фагоцитоза и некоторых клеточных реакций при рецидивирующем вагинальном кандидозе [88, 89], однако в значительно большем числе работ существенных изменений по сравнению с контрольными группами не отмечалось [88, 89, 114, 219, 239], что обуславливает необходимость дальнейшего изучения активности фагоцитарных клеток при генитальном кандидозе.

Известно, что при инфекционно-воспалительных процессах возрастает продукция макрофагами и полиморфно-ядерными нейтрофилами оксида азота. В последние годы появилось достаточно сведений об этом универсальном регуляторе систем внутриклеточной и межклеточной сигнализации и эффекторе иммунной системы [12, 13, 16, 32, 192].

Оксид азота (NO) продуцируется в ответ на стимуляцию эндотелия провоспалительными цитокинами, фактором, активирующим тромбоциты и брадикинином. Следует заметить, что индуцибельная NO-синтаза (iNOS) ассоциирована в основном с макрофагами и участвует в работе иммунной системы, накапливаясь в этих клетках после активации их ИФН- γ , ИЛ-1 β , ФНО- α и другими агентами (липополисахаридами) [12, 192, 236].

Наряду с регуляторными функциями, NO проявляет цитотоксическую/цитостатическую активность, которая обеспечивается функционирова-

нием индуцибельной формы NOS, синтезируемой в иммунокомпетентных клетках (ИКК) в результате их стимуляции цитокинами, эндотоксинами и другими биологически-активными веществами (БАВ). Уровень продукции оксида азота в макрофагах коррелирует с такими классическими критериями активации, как усиленная продукция кислородных радикалов, повышенная экспрессия МНС II класса на мембране и усиленная микробицидность [12, 53, 62, 192]. Цитотоксический потенциал NO реализуется лишь в случае образования пероксинитрита в местах одновременного образования супероксида, т.е. у фагоцитирующих клеток.

Установлено, что целый ряд цитокинов, таких как ИЛ-10, ТФР β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-13, факторы роста фибробластов обладают супрессирующим эффектом в отношении индуцибельной NOS. Показано, что блокирование продукции NO приводит к более широкому распространению инфекции. Однако роль оксида азота при кандидозном вульвовагините остается дискуссионной и требует уточнения.

Как известно, система цитокинов играет важную роль в координации и регуляции реакций врождённого и приобретённого иммунитета [8, 15, 23, 34, 94, 120]. Цитокиновая сеть в половых органах женщин управляется преимущественно стероидными гормонами яичников. Вне воспалительной реакции и иммунного ответа цитокины в крови содержатся в чрезвычайно малом количестве. Усиленный синтез цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм микроорганизмов или повреждение тканей. Одним из наиболее сильных индукторов синтеза цитокинов служат компоненты клеточных стенок: ЛПС, пептидогликаны, и мурамилдипетиды [112, 113, 118, 225]. Клеточные взаимодействия при воспалении координируют так называемые «воспалительные цитокины» [8, 15, 34, 120]. Острая воспалительная реакция инициируется вследствие активации тканевых макрофагов и секреции воспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , среди которых ИЛ-1 является главным медиатором развития местной воспалительной реакции [6, 94, 179, 242]. Концентрация ФНО- α в крови коррелирует с тяжестью и исхо-

дом воспалительного процесса и поэтому может служить маркером активности заболевания [8, 15, 34, 94, 120]. В частности, было показано, что уровни ИЛ-8, ФНО- α в периферической крови женщин коррелировали со степенью тяжести послеродового эндометрита [18,19]. ФНО- α играет значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада, являясь индуктором ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [94, 152]. Под влиянием ИЛ-1 и ФНО- α увеличивается экспрессия молекул ICAM, ECAM на эндотелиальных клетках и макрофагах, на последующих этапах значительно возрастает активность мононуклеарных фагоцитов, презентация ими антигена, каскад цитокиновой продукции. Индуцируется дальнейшая выработка ИЛ-1 и колониестимулирующих факторов клетками эндотелия и фибробластами, которые в свою очередь повышают функциональную активность и микробицидность макрофагов и нейтрофилов. Кроме того, на пролиферацию фибробластов влияют и трансформирующие факторы роста (ТФР) α и β , которые участвуют в образовании грануляционной ткани и регенерации эпителия. [8, 34, 120].

Однако состояние статуса воспалительных цитокинов в сыворотке крови и вагинальном секрете до настоящего времени вызывает дискуссии: по данным одних авторов сывороточная концентрация воспалительных цитокинов у больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом не отличалась от показателей здоровых лиц, а их уровень в вагинальной слизи повышался, по результатам других исследований выявлялся дисбаланс отдельных провоспалительных цитокинов в биологических жидкостях при этой патологии [57, 78, 114, 213, 215].

Течение и интенсивность воспалительного ответа контролируют иммуносупрессорные цитокины [23, 94, 174]. В частности, ТФР- β , ИЛ-4, ИЛ-10 участвуют в его ограничении путём подавления секреции воспалительных ЦК, регулируя таким образом степень повреждения тканей. Показано, что концентрация ИЛ-4 в цервико-вагинальной слизи при кандидозной инфекции влагалища превышает данный показатель группы здоровых добровольцев [95, 114, 214].

Дисбаланс в выработке ЦК на локальном и системном уровне выявлен при острых и хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза, при урогенитальной инфекции [5, 43, 48, 212]. Однако необходимы достоверные лабораторные маркёры, которые позволили бы установить предикторы неблагоприятного течения кандидозной моно- и микст-инфекции на фоне хронических ВЗОМТ.

В последние годы в литературе появились данные, свидетельствующие о важной роли Т-лимфоцитов, несущих $\gamma\delta$ рецепторы, и присутствующих в коже и слизистых, включая влагалище, в генезе инфекционно-воспалительных процессов репродуктивного тракта [112, 113, 213, 215]. Активность $\gamma\delta$ Т лимфоцитов ассоциируется с продукцией $IFN\gamma$, стимуляцией фагоцитоза и реакций замедленной гиперчувствительности, что ведет к элиминации возбудителя и купированию инфекции. Особенность $\gamma\delta$ Т клеток заключается в том, что они самостоятельно распознают белки теплового шока, в т. ч. и кандидные, не нуждаясь в посредничестве антигенпредставляющих клеток [32, 118].

В настоящее время активно изучается проблема модуляции иммунного ответа, вызванной *C. albicans* [88, 89, 212, 214]. Высказываются предположения о возможной индукции клеток-супрессоров с помощью антигенов *C. albicans*. В качестве клеток-супрессоров предлагались Foxp3 регуляторные лимфоциты и CD4+Th2 клетки, подавляющие активность фагоцитоза с помощью IL-4 и IL-10 [111, 113, 116]. Однако, несмотря на достаточное количество публикаций по данному вопросу, достоверных доказательств активной кандидной иммуносупрессии, т. е. направленного изменения иммунного ответа в пользу *C. albicans* за счет его антигенов в настоящее время нет. Недавние исследования показали, что в ходе регуляции иммунного ответа макрофаги выделяют IL-12 в течение определенного ограниченного периода времени [88, 89, 152]. Показано, что спустя 16-18 ч после появления на вагинальной слизистой антигенов *Candida* отмечается усиленное образование провоспалительных цитокинов [89, 214, 215]. В последующем активность IL-

12 и опосредованных им IFN- γ зависимых реакций снижается, оставляя место IL-4 и IL-10, подавляющим клеточный иммунитет [28] .

Отмечено, что преобладание Th1 или Th2 типов иммунного ответа зависит от длительности течения инфекции и числа инфицирующих клеток. CD8⁺ лимфоциты способны уничтожать макрофагов с незавершённым процессом фагоцитоза и расположенными в цитоплазме клетками гриба. Кроме того, CD8⁺лимфоциты могут оказывать непосредственный фунгицидный эффект, взаимодействуя с клетками *C. albicans* [213].

Постоянно пополняются данные, свидетельствующие о том, что передача сигналов от TLR-2 при кандидозной инфекции оказывает влияние на функцию регуляторных Т-клеток [131, 133, 170, 212]. Показано, что мыши, дефицитные по TLR-2, имели 50% уменьшение популяции CD4⁺CD25⁺ регуляторных Т-лимфоцитов, но были более устойчивы к диссеминации *C. albicans*. При этом невосприимчивость к кандидозной инфекции была связана со сниженным высвобождением ИЛ-10 и повышенной выработкой воспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 [199, 200, 216]. Однако эти исследования являются начальным этапом в комплексной оценке молекулярных компонентов врождённого и приобретённого иммунитета при кандидозной инфекции, что обосновывает необходимость использования данного подхода к уточнению иммунопатогенеза кандидозного вульвовагинита у больных с генитальным кандидозом.

Таким образом, изучение иммунологических показателей у больных вульвовагинальным кандидозом на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза имеет важное значение для разработки и назначения иммунотерапии, адекватной выявленным нарушениям.

1.2. Способы иммунотерапии в комплексном лечении кандидозного вульвовагинита и их клиническая эффективность

Вульвовагинальный кандидоз считается самой распространенной грибковой инфекцией слизистых оболочек, поражающей до 75% женщин детородного возраста. Ряд вопросов этиологии и патогенеза кандидозного вульвовагинита, в том числе причины его развития и формирования хронических и осложненных форм до сих пор вызывают дискуссии и решены не до конца [22, 69, 93, 122, 151, 155, 163].

Современная терапия вагинального кандидоза включает использование местных антимикотиков и антисептиков, а также системных противогрибковых средств [22, 26, 44, 47, 56, 81, 82, 98, 103, 122, 153].

По данным литературных источников, клиническая эффективность лечения вульвовагинальных кандидозов с применением современных местных и системных этиотропных препаратов с учетом чувствительности возбудителя составляет 65-85%, а рецидивирующих ВВК – 30-55% [47, 56, 102, 103, 167, 180, 224].

Включение в комплекс лечебных мероприятий при рецидивирующем ВВК иммунотропных препаратов позволило повысить эффективность терапии, однако полностью не решило проблемы [21, 101]. Это обусловлено, в первую очередь, отсутствием принципов иммунопатогенетически обоснованного назначения иммуномодуляторов, подбор которых проводится в основном эмпирически, с другой стороны – с ограниченностью представлений о реакциях системных и местных врождённых и адаптивных механизмах иммунного ответа на эти воздействия. Учитывая это, современные методы лечения ВВК должны быть направлены как на достижение полной микробиологической санации организма от возбудителя, так и на нормализацию процессов, лежащих в основе нарушений местного и системного иммунитета.

В связи с этим восстановление функциональной полноценности иммунной системы является патогенетически обоснованной и перспективной

частью комплексной терапии вульвовагинального кандидоза, в том числе на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Изучению эффективности применения у больных хроническими ВВК различных средств иммунокоррекции посвящены многочисленные работы [7, 14, 33, 36, 47, 51, 67, 72, 75, 90, 114].

Так, использование в комплексном лечении ВВК вакцины «Солко-Триховак», полученной из атипичных инактивированных штаммов *Lactobacillus acidophilus*, выделенных из влагалищного отделяемого женщин, больных трихомониазом, позволяет снизить количество рецидивов заболевания, нормализовать микрофлору влагалища и кишечника [61].

Т.Н. Коломойцева и соавт. [40] приводят данные об эффективности применения в комплексной терапии кандидозной моноинфекции энтеросорбента Рекицен-РД, поливитаминов и суппозиториев Гексикон, а при смешанной бактериально-грибковой инфекции - Гексикона в сочетании с фитоадаптогенами, поливитаминами и энтеросорбентами. На эффективность применения селективного синтетического сорбента «Энтеросгеля» с целью деконтаминации кишечника при вакцинотерапии ВВК указывается в работах Низаевой А.Р. [61].

В настоящее время в гинекологической практике накоплен определенный опыт применения препарата ликопид [46]. Показана перспективность его использования при лечении больных папилломавирусной шейки матки, в комплексной терапии миомы матки, хламидийной генитальной инфекции у женщин. М.А. Пынзарь с соавт. (1998 г.) отмечали иммунокорригирующее действие ликопада дисбиотических нарушений вагинальной микрофлоры у пациенток с бактериальным вагинозом, приводящее к восстановлению нормального биоценоза влагалища [75]. Показано улучшение вагинальной микроэкологии на фоне положительной клинической динамики течения инфекционно-воспалительных заболеваний придатков матки в сочетании с нормализацией показателей бактерицидности фагоцитирующих клеток при исполь-

зовании в программах иммунокоррекции препарата ликопид [46]. Кроме того, приводятся данные о перспективности использования препарата ликопид в комплексной терапии затяжных инфекционных заболеваний грибковой и бактериальной природы у новорожденных детей различного гестационного возраста [28, 46].

В исследованиях Г.И. Работниковой (2007 г.) приводятся данные об эффективном использовании при хронических ВЗОМТ в сочетании с нарушением вагинального микробиоценоза препарата «Аффинолейкин» (комплекс низкомолекулярных белков, выделенных из лейкоцитов человека и лиофилизированных глицином). Включение «Аффинолейкина» в комплекс лечебных мероприятий в виде подкожных инъекций или инъекций в подслизистый слой шейки матки способствовало снижению частоты рецидивов, нормализации показателей иммунитета, состояния вагинального микробиоценоза [76].

В ряде клинических работ [47, 51] показано, что локальная иммуномодуляция ридостином в виде суппозиторий в комплексном лечении урогенитального хламидиоза в сочетании с генитальным кандидозом приводила к выраженному уменьшению количества грибов рода *Candida* в мазках из цервикального канала, заднего свода влагалища и уретры.

В течение последних 20 лет интенсивно проводятся исследования по разработке и изучению эффективности различных пептидов тимуса при гинекологической патологии [28, 66, 71, 84]. Целесообразность их назначения определяется возможностью повышения фагоцитарной активности макрофагов, устранения дисбаланса Т-лимфоцитов, приводящих к ускорению репаративных процессов и потенцированию лечебного действия антибиотиков.

И.А. Рогозин и соавт. (1992 г.) приводят данные об эффективности применения в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий Т-активина. Использование тималина у женщин, подвергшихся хирургическому лечению по поводу tuboооариальных гнойных образований, сопрово-

ждалось снижением частоты постоперационных гнойных осложнений, улучшением иммунологических и микробиологических показателей [84]. Применение тимогена (синтетического пептида, состоящего из остатков аминокислот глутамина и триптофана) при ВВК оказывало иммунокорректирующее действие на иммунные и биохимические параметры, способствовало восстановлению антиинфекционной защиты влагалища, что определяло эффективность лечения и повышения качества жизни женщин [71].

В исследованиях С.Н. Занько, А.Н. Косинец и др. приводятся данные о эффективном использовании параметрального введения Т-активина (параметральная иммунотерапия) при хронических воспалительных заболеваниях матки и ее придатков [21, 78].

В то же время при применении иммуномодулятора левомизола у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза с нарушениями клеточного звена иммунитета были получены противоречивые результаты [164]. Вместе с тем, хорошо зарекомендовало себя использование изопринозина, нуклеината натрия и милайф, что позволило значительно снизить число рецидивов генитального кандидоза [3, 21].

В литературе приводятся данные об эффективности применения в комплексной терапии больных гинекологического профиля препаратов - индукторов продукции интерферона (неовир, амиксин, циклоферон и др.) [21, 30, 31, 47, 54, 72, 73, 91, 92, 99].

Работами ряда авторов [7] показано, что использование препарата галавит (производное аминофталгидразида) в комплексном лечении больных острыми и хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза позволяет уменьшить период реабилитации женщин, улучшить показатели макрофагально-фагоцитарной и Т-систем иммунитета, состояние микробиоценоза влагалища [89, 90].

К методам неспецифического лечения хронических ВЗОМТ можно отнести введение биостимуляторов – алоэ, стекловидного тела, плазмолла и др.

При этом не было установлено влияния данных препаратов на микробиоценоз влагалища.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в зависимости от основной гинекологической патологии и характера сопутствующей, методы и способы иммунотерапии при кандидозном вульвовагините имеют определенные отличия по объему и длительности проведения и, как правило, осуществляются в сочетании с другими препаратами и воздействиями (антиоксидантная, дезагрегантная терапия, растительные адаптогены и др.) [3, 78, 91, 92, 102].

Имеются данные о целесообразности как системного, так и местного использования препаратов эубиотиков (бифидумбактерин, лактобактерин, ацилакт и др.), способных восстанавливать биотип влагалища и кишечника, повышать резистентность к инфекционным агентам [98, 103, 209].

Поскольку при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза выявляются нарушения локального иммунитета, патогенетически обоснованным считается топическое использование иммуностропных препаратов, что позволяет создать достаточно высокую концентрацию их в очаге воспаления, направленно воздействовать на определенные стадии его развития, уменьшить, а в ряде случаев избежать тяжелых осложнений [8, 9, 31, 34].

По данным литературы [49] проведение внутриматочных инстилляций иммуностропных препаратов в комплексной терапии хронических ВЗОМТ и прегравидарной подготовки женщин с синдромом потери плода позволило значительно повысить эффективность терапии. Применение интравагинально линимента циклоферона в комплексном иммуностропном лечении хронического ВВК сопровождалось нормализацией микрофлоры кишечника и влагалища, восстановлением антиинфекционной защиты влагалища. При введении растворов индукторов интерферона альфа и бета (полудан, ридостин) нормализовались показатели иммунорегуляторного индекса, улучшалось морфофункциональное состояние эндометрия [49, 54, 73]. Орошение полости матки раствором дерината в комплексной терапии больных с хроническим эндо-

метритом позволило снизить дистрофические и дисрегенераторные процессы в эндометрии, восстановить протективные свойства маточной слизи, микробиоценоза, нормализовать показатели иммунорегуляторного индекса [49, 80].

Кроме того, для ускорения процессов нормализации микробиоценоза влагалища, снижения числа рецидивов хронических инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий и с целью восстановления нарушенных функций иммунной системы интравагинально применяется полиоксидоний [29].

Однако, проблема разработки и внедрения в практику иммуотропных препаратов для топического использования с различным спектром действия (иммуномодулирующим, антимикробным, антиоксидантным) на сегодняшний день остается актуальной.

Работами ряда авторов показана высокая клиническая эффективность локального использования комплексных препаратов иммунорегуляторных пептидов с прямым антимикробным действием (суперлимф и др.) при эндометритах, гнойно-воспалительных заболеваниях матки и ее придатков, в терапии послеоперационных ран промежности и профилактике эндометрита и нагноений ран на матке и передней брюшной стенке после кесарева сечения [5, 9, 43, 48, 49, 99].

Так, топическое применение препарата суперлимф (комплекс гетерологичных цитокинов и антимикробных пептидов) у больных с острыми и хроническими эндометритами в стадии обострения способствует быстрому и стойкому купированию воспалительного процесса в эндометрии, сокращает сроки лечения больных [5, 9]. Это сочеталось у большинства пациенток с восстановлением в периферической крови числа CD4+, CD8+ лимфоцитов, экспрессии ими активационных маркеров (CD25+, HLADR+), нормализацией в сыворотке крови и эндометриальном секрете содержания цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α), а также количества и функциональной активности нейтрофилов эндометриального секрета [5, 9,

99].

Показано, что использование миелопида представляющего собой высокоочищенную смесь миелопептидов с молекулярными массами 50-3000 Да, выделенную из супернатанта культуры клеток костного мозга свиньи [1, 28, 65], повышает клиническую эффективность лечения больных с различными патологическими процессами, протекающими на фоне иммунодефицитного состояния, снижая постхирургические и посттравматические осложнения [1, 28, 65, 66, 84]. Кроме того, миелопид эффективно используется для предупреждения генерализованных и локальных воспалительных осложнений после термических и химических ожогов, действия ионизирующего излучения, химиотерапевтических препаратов, а также после воздействия неблагоприятных экологических факторов [28, 111]. Фармакологическая активность миелопида основана на регуляторных эффектах входящих в его состав миелопептидов, воздействующих на определенные клетки-мишени посредством лиганд-рецепторных взаимодействий и исправляющих нарушения в Т-, В-, макрофагально-фагоцитарной системах иммунитета, звеньях гемопозза. В немногочисленных работах по применению миелопида для локального использования отмечается положительная эффективность препарата в течении разлитых перитонитов различного генеза, в программах эндохирургического лечения спаечных процессов органов малого таза приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений, сокращает сроки пребывания в стационаре, способствует нормализации локального и системного иммунитета и улучшению качества жизни женщин [1].

В последние годы в центре внимания современной клинической иммунологии находится новое перспективное направление применения препаратов эндогенных и рекомбинантных иммуномодуляторов - цитокиноterapia.

В гинекологической практике из рекомбинантных цитокинов используются препараты интерферонов, беталейкин, ронколейкин и др. [6, 94]

Применение ронколейкина (генно-инженерного препарата интерлейкина-2) у женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями придатков

матки приводило к снижению частоты послеоперационных инфекционных осложнений, в том числе раневой инфекции, абсцессов в малом тазу, позволило предотвратить развитие вторичного иммунодефицита, сократить длительность госпитализации [28, 94].

Показана эффективность применения ИЛ-1 β (беталейкина) в качестве иммуностимулятора для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний у больных с сепсисом, перитонитом, генитальной герпесвирусной и хламидийной инфекцией [6, 28, 94].

Использование интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2b (виферона) в акушерстве и гинекологии рекомендовано как при острой, так и при хронической патологии. Он используется в терапии урогенитальных инфекций, послеродовых и хронических эндометритов [51, 72]. Так, включение препарата виферон в программы комплексного лечения беременных женщин с верифицированными урогенитальными инфекциями приводило к снижению колонизации родовых путей условно патогенными микроорганизмами, уменьшению обсемененности эндоцервикса, сокращению числа и длительности рецидивов воспалительных заболеваний гениталий [72].

Сочетанное системное (ректальное) и топическое (вагинальное) применение суппозиториев генферон (рекомбинантного ИФН α 2) в комплексном лечении рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза индуцировало временную фазную активацию параметров системного и, в основном, местного иммунитета с повышением микробицидной активности нейтрофильных лейкоцитов, увеличением количества CD4+, CD16+CD56+, CD25+, повышением концентраций преимущественно воспалительных цитокинов, что обуславливало активацию противогрибковых саногенетических механизмов, более полноценную элиминацию грибов рода *Candida*, по сравнению с традиционной терапией [114].

Накоплен опыт применения препарата «Кипферон» (смесь комплексного Ig препарата и человеческого рекомбинантного интерферона альфа 2) при инфекционно-воспалительных процессах урогенитального тракта [21, 84]. В

результате сочетания специфических антител (против герпесвирусов, ротавирусов, хламидий, стафилококков и к другим патогенным микроорганизмам) с антибактериальным, противовирусным, противогрибковым, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием рекомбинантного интерферона альфа 2 обеспечивается лечебный эффект препарата, который проявляется в непосредственном воздействии на возбудителей заболевания, механизмы местного и общего иммунитета. Кроме того, обеспечивается длительное сохранение в крови необходимой концентрации интерферона (в среднем 24 часа), что позволяет применять препарат без дополнительных медикаментов при лечении хламидиоза, урогенитального кандидоза и уреаплазмоза у женщин, в том числе с проявлениями дисбактериоза влагалища, и толстого кишечника, вульвовагинита, цервицита шейки матки, а также эрозии шейки матки. Установлено, что применение препарата у женщин с генитальным кандидозом и невынашиванием беременности нормализует уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИФН- γ) и активность нейтрофильной эластазы, снижает концентрацию грибов рода *Candida* [11].

Однако, несмотря на то, что перечень идентифицированных и синтезированных иммуномодуляторов постоянно расширяется, лишь немногие из них широко применяются в гинекологической практике. Одна из причин этого — недостаточная изученность механизмов действия данных препаратов и связанное с этим отсутствие в ряде случаев четких критериев их применения и эффективных методов контроля проводимого лечения, особенно у больных с осложненным течением основного заболевания и сопутствующей патологией.

В связи с этим перспективным является разработка и применение направленной терапии нарушений иммунного статуса и микробиоценоза влагалища при лечении больных вульвовагинальным кандидозом на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных.

Под нашим наблюдением в период с 2005 по 2009 г.г. в гинекологическом отделении ОГУЗ «Орловская областная клиническая больница» и женской консультации Советского района г. Орла находились 167 пациенток с различными формами кандидозного вульвовагинита на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Все больные по способу лечения были разделены на 3 группы: I - контрольную группу составили 57 пациенток (46 с микст-формой, 11 – с моно-формой), получавших традиционное лечение; во II группу вошли 56 больных, которым на фоне традиционного лечения проводилась топическая иммунокоррекция (ТИ) препаратом миелопид; в III группу были включены 54 женщины, в программы комплексного лечения которых входила ТИ с препаратом суперлимф. Пациентки каждой из трех групп были разделены на подгруппы: А – больные с кандидозной моноинфекцией и В – со смешанной кандидо-бактериальной инфекцией (микст-форма). Среди больных первой группы в 11 случае регистрировался монокандидоз, у 46 женщин - микст-форма кандидозного вульвовагинита; во II группе – у 12 и 44 больных, в III – у 10 и 44 пациенток, соответственно.

Больные соответствующих групп и подгрупп были сопоставимы по социальным признакам, возрасту и характеру патологического процесса в генитальном тракте, распределение в них было случайным.

Критериями исключения пациенток из проводимого исследования служили: возраст пациентов моложе 18 и старше 65 лет, сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, беременность и лактация, сепсис, иммуносупрессия вследствие новообразований или ВИЧ-инфекции, активный вирусный гепатит, индивидуальная непереносимость или аллергическая реакция на препараты, используемые для терапии, отказ больной от проводимого исследования.

Программа диссертационного исследования утверждена на заседании Этического комитета медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет (протокол № 4 от 11 мая 2005 г.) в соответствии с требованиями Основ законодательства РФ «Об охране здоровья граждан» Отчёт по проделанной работе заслушан на заседании Этического комитета (протокол № 4 от 21 мая 2009 года).

Традиционное лечение проводилось всем женщинам и включало общую и местную антикандидозную и симптоматическую терапию. В качестве системного антимикотика использовали флуконазол (Макиз-Фарма, Россия) в дозе 150 мг однократно, местно – «Кандид» (Гленмарк, Индия) в виде вагинальных таблеток 500 мг (1 раз в день, однократно).

Пациенткам второй и третьей групп на фоне традиционного лечения выполнялась топическая иммунокоррекция препаратом миелопид или суперлимф.

Критериями диагностики генитального кандидоза считали сочетание характерных клинических признаков и обнаружение при микроскопии окрашенных мазков по Грамму и Романовскому-Гимзе морфологических элементов грибов рода *Candida* отделяемого слизистой влагалища, а также положительных результатов бактериологического исследования.

Динамику клинических симптомов и эффективность лечения оценивали в 4-х балльной системе по разработанным нами критериям. При этом учитывали: характер выделений из половых путей, наличие зуда и жжения в области гениталий, диспареунии, дизурических расстройств, перигенитального дерматита, состояние слизистых оболочек вульвы, влагалища и наружного мочеиспускательного канала, эктоцервикса, наличие творожистых выделений и беловатых налетов на стенках влагалища и эктоцервикса, данные бактериоскопического и бактериологического исследований, показателей локального иммунитета слизистых влагалища (табл.2-3).

Для анализа качества жизни пациенток нами был использован модифицированный вариант анкеты НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии

РАМН, включающей 5 основных категорий качества жизни женщин (показатели физического, психического статуса, социального, сексуального и ролевого функционирования), оцениваемых по 3-балльной системе.

Таблица 1.

Опросник «Качество жизни женщин»

Общие вопросы:

Дата заполнения _____

Ф.И.О. (заполняется по желанию) _____

Возраст _____

Образование _____

Семейное положение _____

Количество беременностей _____

Количество детей _____

Субъективная оценка своего состояния здоровья.

1. Проблемы со сном _____ (какие) _____
2. Изменения функции мочеиспускания _____ (какие) _____
3. Боли в нижних отделах живота _____
4. Проблемы со стулом _____ (какие) _____
5. Изменения менструального цикла (да, нет) _____ (какие) _____
6. Гинекологические заболевания (в т.ч. перенесенные ранее) _____ (какие) _____
7. Сопутствующие заболевания (да, нет) _____ (какие) _____
8. Перенесенные оперативные вмешательства на органах брюшной полости _____ (какие) _____
9. Гинекологические операции (в т.ч. искусственные аборты) _____ (какие) _____
10. Собственная оценка состояния Вашего здоровья
 - хорошее _____
 - удовлетворительное _____
 - плохое _____

Инструкция по заполнению вопросника.

Ответ на вопрос подразумевает три позиции:

Нет - ставите 1 балл;

Да иногда - ставите 2 балла;

Да всегда - ставите 3 балла.

I. Физическая активность.

1. Ощущение вялости, усталости, сонливости _____
2. Ощущение недостатка энергии, снижение жизненного тонуса _____
3. Снижение физической силы _____
4. Снижение выносливости _____
5. Неспособность выполнять значительные физические нагрузки _____

6. Проведение большей части на постельном режиме _____

II. Психическое состояние.

1. Ощущение подавленности, унылого депрессивного состояния _____
2. Случаи ослабления памяти _____
3. Ощущение тревожности или нервозности _____
4. Ощущение неудовлетворенности своей личной жизнью _____
5. Желание приобрести новый наряд, изменить прическу, макияж _____
6. Интерес к предстоящим событиям дня _____
7. Чувство рассеянности, невозможность сконцентрировать внимание _____
8. Ощущение эмоциональной нестабильности _____

III. Социальное функционирование

1. Изменения во взаимоотношениях с родственниками _____
2. Ограничение встреч с друзьями _____
3. Нетерпимость по отношению к другим людям _____
4. Желание побыть в одиночестве _____

IV. Ролевое функционирование

1. Проблемы в трудовой деятельности (учебе) _____
2. Ограничение рабочего (учебного) дня _____ (если да, то какие) _____
3. Быстрая утомляемость после ведения повседневного домашнего хозяйства _____
4. Изменения в отношениях между Вами и Вашим супругом (половым партнером) _____ (какие) _____
5. Изменения в отношениях с детьми _____ (какие) _____
6. Изменения в увлечениях, любимых занятиях _____ (какие) _____

V. Сексуальное функционирование.

1. Изменения в Вашем сексуальном желании, влечении _____ (какие) _____
2. Чувство дискомфорта во время полового акта _____
3. Уклонение от половых сношений _____
4. Чувство сексуальной неудовлетворенности _____
5. Чувство сексуальной непривлекательности _____

Для определения нормы качества жизни было проведено анкетирование 100 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с пациентками исследуемых групп.

2.2. Методы лабораторного обследования больных.

С целью оценки показателей системного иммунитета больных осуществлялся забор периферической крови до, на 3-5 сутки и после лечения, при этом изучали фенотип мононуклеарных клеток крови, уровень иммуноглобу-

линов А, М, G, оксида азота, антимикробного пептида LL-37/hCAP18 и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- γ , ТФР- β_1) в сыворотке крови.

Для исследования локального иммунитета слизистых генитального тракта использовали смывы из влагалища (ВС) пациенток, которые получали посредством активной аспирации предварительно введенного в них физиологического раствора и центрифугировали при 1500 оборотах / мин. в течение 10 минут. В надосадочной фракции смывов определяли уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ТФР- β_1), антимикробного пептида LL-37, оксида азота и иммуноглобулинов А, М, G, sIgA .

Осадок, представляющий собой клеточную суспензию, использовали для приготовления мазков и последующего определения в них числа клеток, экспрессирующих TLR2+ – рецепторы. Кроме того, во влагалищном мазке определялся общий цитологический фон с подсчетом лейкоцитов, характера влагалищного эпителия и флоры.

Уровень цитокинов в сыворотке крови и вагинальном секрете изучали методом твёрдофазного ИФА с помощью набора реагентов ООО “Протеиновый Контур”, ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и DRG (Germany).

Содержание NO в пробах определяли спектрофотометрически по суммарной концентрации нитратов и нитритов с помощью реактива Грисса. Результат рассчитывали по кривой с использованием стандартных растворов нитрита натрия [13, 55].

Оценку уровня кателицидина LL-37 проводили методом ИФА с использованием тест-систем Hbt (Нидерланды).

Диагностика хламидийной, мико-и уреаплазменной инфекций проводилась реакцией иммунофлюоресценции с использованием тест-систем (НИИЭМ им. Пастера, С.Пб.) на люминесцентном микроскопе «Микромед - 2» (ЛОМО, Россия).

Мононуклеарные клетки периферической крови (МНК) выделяли с использованием метода дифференциального центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографин [107, 110].

Фенотип клеток определяли непрямим иммунопероксидазным методом с использованием моноклональных антител (Hbt (Нидерланды); ТОО «Сорбент», г. Москва), согласно прилагаемым инструкциям и рекомендациям.

Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G, sIgA оценивали методом радиальной иммунодиффузии с помощью стандартных планшетов «Реафарм» (Москва).

Антимикробную активность препаратов определяли методом диффузии в агар по степени задержки роста микроорганизмов в зоне нанесения раствора препаратов миелопид, суперлимф и физиологического раствора. В качестве тест - культур использовали штаммы *C. albicans* из коллекции ГИСК им. Л.А. Тарасевича, а также клинические изоляты. Учет результатов производили после 24 часов инкубации при 37°C по следующей схеме: 4 балла – полная задержка роста тест-культуры; 3 балла – рост единичных колоний; 2 балла – наличие в месте нанесения препарата 5-10 колоний; 1 балл – массивный рост (до 20 колоний); 0 баллов – сливной рост микроорганизмов.

Для определения иммунологических показателей, принимаемых за физиологическую норму, были обследованы 20 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст $35,1 \pm 0,7$ лет).

Иммунологические исследования проводились на кафедре иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института ОГУ. Бактериологические исследования выполнены в бактериологической лаборатории ОГУЗ «ООКБ» г. Орла и ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Орловской области» в соответствии с методическими рекомендациями МЗ СССР (1985 г.).

2.3. Способ локальной иммунокоррекции препаратами иммунорегуляторных пептидов.

Топическая иммунокоррекция препаратом миелопид была включена в программы комплексного лечения 56 больных. Раствор миелопида (НПЦ Медицинская иммунология, Россия) в концентрации 300 мкг/мл вводился трансвагинально с экспозицией 30 минут 1 раз в сутки в течение 7 дней. Миелопид (композит свиных миелопептидов), содержащийся в ампуле в виде лиофилизированного порошка, в дозе 3 мг растворяли в необходимом объеме физиологического раствора непосредственно перед введением.

Локальная иммунокоррекция препаратом суперлимф была проведена у 54 пациенток. Препарат суперлимф (комплекс гетерологичных цитокинов и антимикробных пептидов; «Иммунохелп», Россия) в виде суппозиторий (25 мкг) вводили интравaginaльно ежедневно на протяжении 7 дней.

2.4. Методы статистической обработки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного комплекса Microsoft Excel XP на компьютере «Pentium IV». Исследование корреляционной взаимосвязи между показателями выполнялись по Пирсону [17, 20].

ГЛАВА 3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЁННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ КАНДИДОЗНЫМ ВУЛЬВОВАГИНИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.

По современным представлениям одним из ключевых звеньев патогенеза хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта является развитие иммунной дисфункции, приводящей к снижению адаптационных резервов женского организма [44, 68, 73, 88, 101, 158]. При этом хроническая кандидозная инфекция позиционируется как маркёр нарушения иммунного гомеостаза [89, 152, 213, 214, 215]. Изучению адаптивного иммунитета и дисрегуляции механизмов защиты слизистых генитального тракта при инфекционно-воспалительных заболеваниях половых органов посвящены многочисленные исследования последних лет. Вместе с тем нет однозначного мнения о диагностической значимости цитокинового дисбаланса при генитальном кандидозе на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, недостаточно изучены при данной патологии механизмы врождённого иммунитета, представляющие первую линию защиты от различных патогенов.

В связи с этим нами были исследованы особенности нарушений факторов врождённого и адаптивного иммунитета при кандидозном вульвовагините на фоне хронических ВЗОМТ.

В последние годы установлено, что среди факторов врождённого иммунитета важное место занимают противомикробные пептиды (ПМП), которые обеспечивая «мгновенный иммунитет» («instant immunity»), с одной стороны, выполняют функцию эндогенных антибиотиков, а с другой – сигнальных молекул, вовлечённых в процессы активации клеток иммунной системы и репарации тканей [35, 38, 49, 145, 193, 247, 250, 251].

Как известно, кателицидины относятся к семейству катионных противомикробных пептидов, обнаруживаемых только у млекопитающих, а LL37/hCAP18 является единственным идентифицированным человеческим

кателицидином, проявляющим плеiotропное антимикробное и иммунорегуляторное действие [38, 49, 112, 121, 128, 208, 230, 248, 249]. Изучение уровня LL37/hCAP18 в вагинальном смыве и сыворотке крови больных генитальным кандидозом на фоне хронических ВЗОМТ показало значительное снижение его концентрации как в сыворотке, так и в вагинальном содержимом (рис. 1). При этом у больных хроническими ВЗОМТ при отсутствии клинико-лабораторных признаков вульвовагинита уровень изучаемого ПМП в биологических жидкостях был выше (в 1,5-2 раза). Значительный интерес в этой связи представляют полученные нами данные о более выраженном снижении продукции LL37/hCAP18 при монокандидозном вульвовагините, чем при микст-форме инфекции на фоне хронических ВЗОМТ, что, вероятно, может быть обусловлено различными сигнальными путями активации продукции ПМП под действием патогенов.

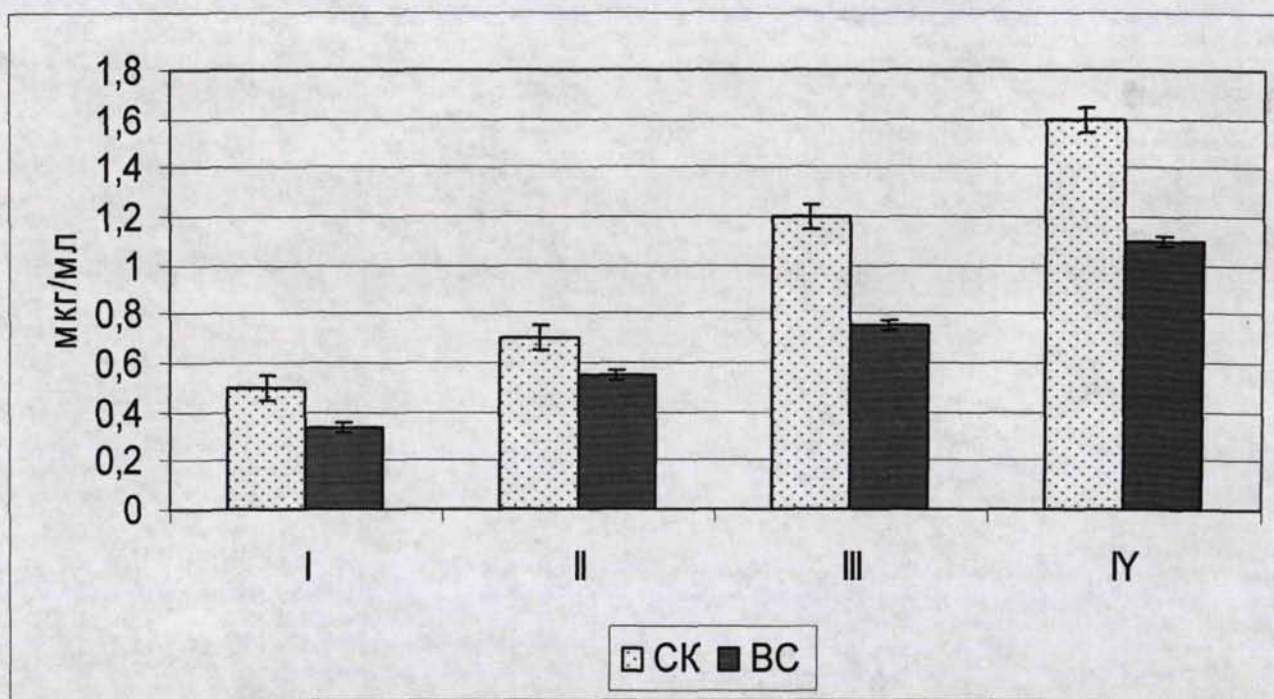


Рис. 1. Уровень LL37 в сыворотке крови и вагинальных смывах здоровых и больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

Примечание: СК – сыворотка крови; ВС – вагинальный смыв; здесь и на рис. 2-7; I – показатели больных ВВК (моно-форма) на фоне хронических ВЗОМТ; II – показатели больных ВВК (микст-форма) на фоне хронических

ВЗОМТ; III – показатели больных хроническими ВЗОМТ; IV – показатели здоровых женщин; для рис. 1-2: $p < 0,01$ между показателями больных и здоровых женщин; $p < 0,05$ между показателями I и III, II и III.

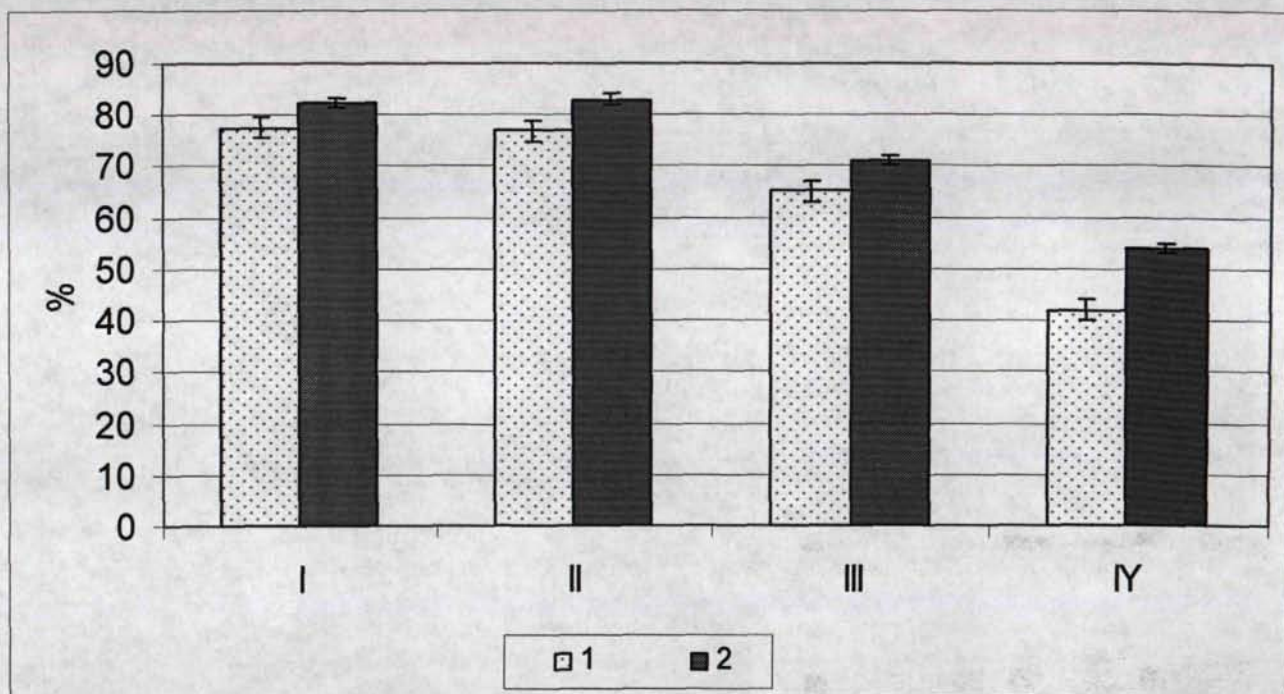


Рис. 2. Показатели числа TLR2+ МНК (1) и клетками ВС (2) здоровых и больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

На сегодняшний день достаточно полно охарактеризованы пути передачи сигналов через рецепторы, распознающие «патоген-ассоциированные молекулярные образы» (PRR - pattern-recognition receptors), и выполняющие интегрирующую функцию между врожденной и адаптивной иммунной системой [10, 37, 49, 113, 133, 140, 190]. Среди PRR Toll-подобные рецепторы рассматриваются как ключевые рецепторы, опосредующие реализацию врожденного иммунитета на микробные патогены. Наиболее широким спектром специфичности среди всех идентифицированных TLR обладает TLR2, связывающий липопротеины грамположительных и грамотрицательных бактерий, пептидогликан и липотейхоевую кислоту грамположительных бактерий, грибковый зимозан [10, 49, 80, 131, 140, 170, 233, 241]. В связи с этим представляло интерес изучить уровень экспрессии TLR2 клетками вагинального

секрета и мононуклеарными клетками периферической крови здоровых лиц и больных.

Результаты проведенных исследований показали, что у всех женщин с генитальным кандидозом, как при моно-, так и микст-форме инфекции, определялся более высокий уровень экспрессии TLR2 клетками вагинального секрета, по сравнению со здоровыми донорами, а также больными ВЗОМТ (рис. 2). Вместе с тем, наряду с повышенными фоновыми показателями экспрессии TLR2 МНК крови большинства больных (68,6%) кандидозным вульвовагинитом на фоне хронических ВЗОМТ, у 14,6% пациентов регистрировался низкий уровень экспрессии TLR2, у 16,8% - значения числа клеток, соответствующие показателям здоровых лиц. Следует отметить, что у здоровых женщин в 7% случаев отмечалось исходное повышение экспрессии TLR2 МНК, по-видимому, связанное с физиологической гетерогенностью в данной группе лиц. При сравнении числа TLR2+ клеток в вагинальном смыве и среди МНК крови установлено, что показатели экспрессии TLR2+ были выше на клетках ВС (в среднем на 15-30%), что, вероятно, связано с повышенной концентрацией микробных ассоциаций в генитальном тракте. Следует отметить, что у больных с непрерывно рецидивирующим течением ВБК регистрировались более высокие показатели количества TLR2+ клеток (85-88%).

Как известно, при активации TLR2 запускается сигнальный каскад, приводящий к выработке воспалительных цитокинов, хемокинов и др. регуляторных молекул [35, 49, 120]. В связи с этим было изучено содержание цитокинов в вагинальном смыве и сыворотке крови больных кандидозным вульвовагинитом на фоне хронических ВЗОМТ.

Как видно из данных, представленных на рис. 3-4, уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в ВС и сыворотке крови был достоверно ниже у больных на фоне ВБК, чем при хронических ВЗОМТ без кандидозной вульвоинфекции, и выше, чем у здоровых женщин. При этом ИЛ-8 ни в одном из случаев (как у больных, так и у здоровых женщин) в сыворотке крови не определялся, и

уровень его был повышен только в вагинальном смыве (рис. 3-4), статистически более значимо у женщин с ВВК.

Следует отметить, что при анализе индивидуальных показателей «нулевые» значения ИЛ-8 в ВС встречались у 12% обследованных больных генитальным кандидозом, ИЛ-1 β – у 7%, ФНО- α – у 11% и ИЛ-6 – у 17%, соответственно.

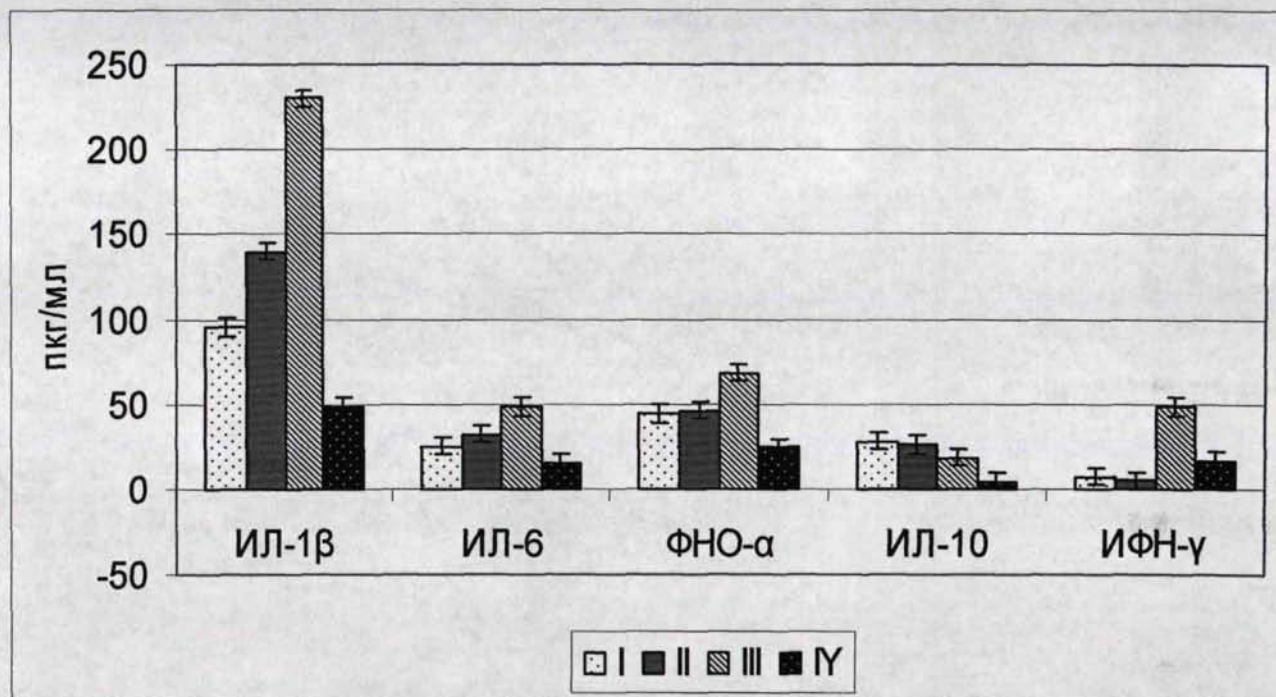


Рис. 3. Уровень цитокинов в сыворотке крови здоровых и больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

Примечание: $p < 0,01$ между показателями больных и здоровых женщин.

В тоже время получены данные о снижении на фоне кандидозного вульвовагинита в биологических жидкостях уровня ИФН- γ и значительном повышении концентрации ИЛ-10, что с одной стороны, может свидетельствовать о нарушении функциональной активности CD3+CD4+лимфоцитов и «сифте» в сторону Th2, а с другой, согласуется с данными литературы о том, что передача сигналов через TLR2 может управлять дифференцировкой Т-клеток на Th1, Th2 или регуляторные Т-лимфоциты [10, 133, 140, 190].

Учитывая то, что Т регуляторные клетки, являются продуцентами ИЛ-10 [113, 190], уровень которого повышается на фоне хронического кандидозного вульвовагинита у больных ВЗОМТ (рис. 3-4.), вероятно, имеет место усиление функциональной активности данных лимфоцитов, выполняющих супрессорную функцию при данной патологии.

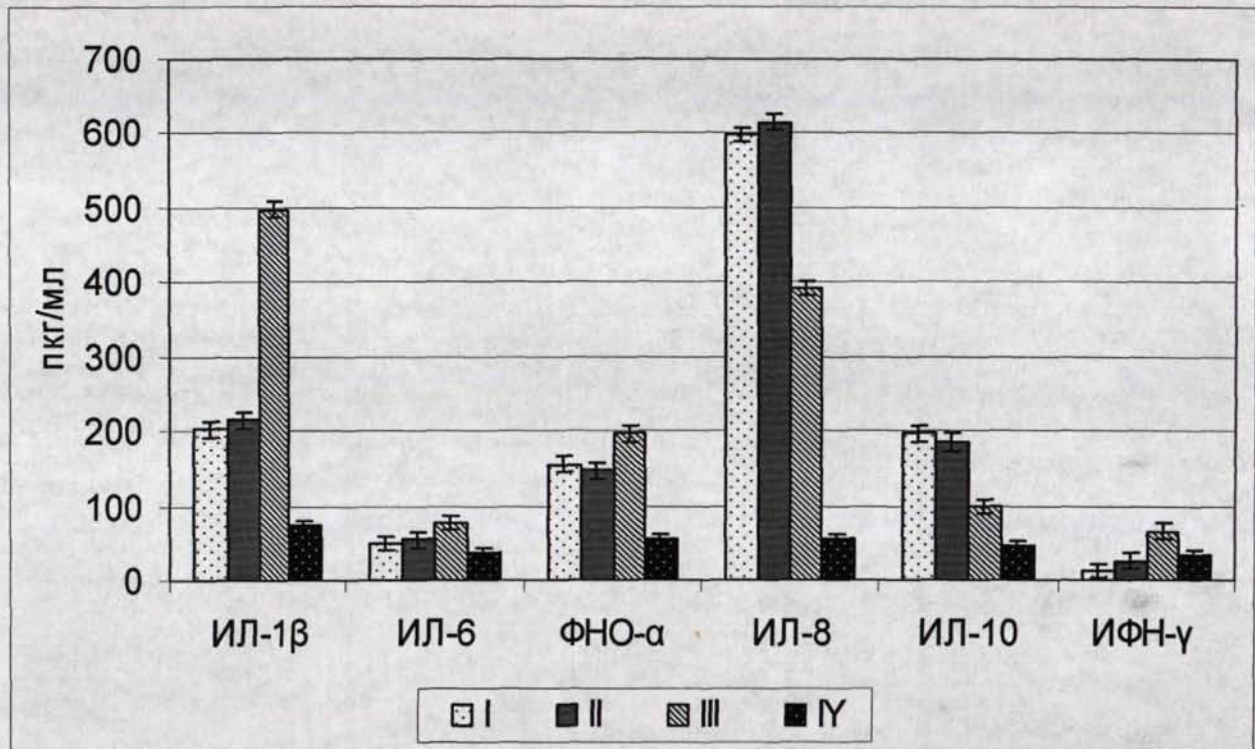


Рис. 4. Уровень цитокинов в вагинальных смывах здоровых и больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

Примечание: $p < 0,05$ между показателями больных и здоровых женщин.

При этом интересно отметить, что у больных с моно- и микст- формами кандидозного вульвовагинита на фоне ВЗОМТ не было выявлено статистически значимых различий в продукции плеiotропного иммуносупрессорного цитокина ТФР-β1 (рис. 5), синтезируемого регуляторными Т-лимфоцитами, и повышение уровня которого имело место у большинства женщин [34, 94, 120].

Наряду с этим, на фоне ВВК у больных хроническими ВЗОМТ в биологических жидкостях (вагинальных смывах и сыворотке крови) регистрировалось повышение рецепторного антагониста ИЛ-1 (рис. 5-6).

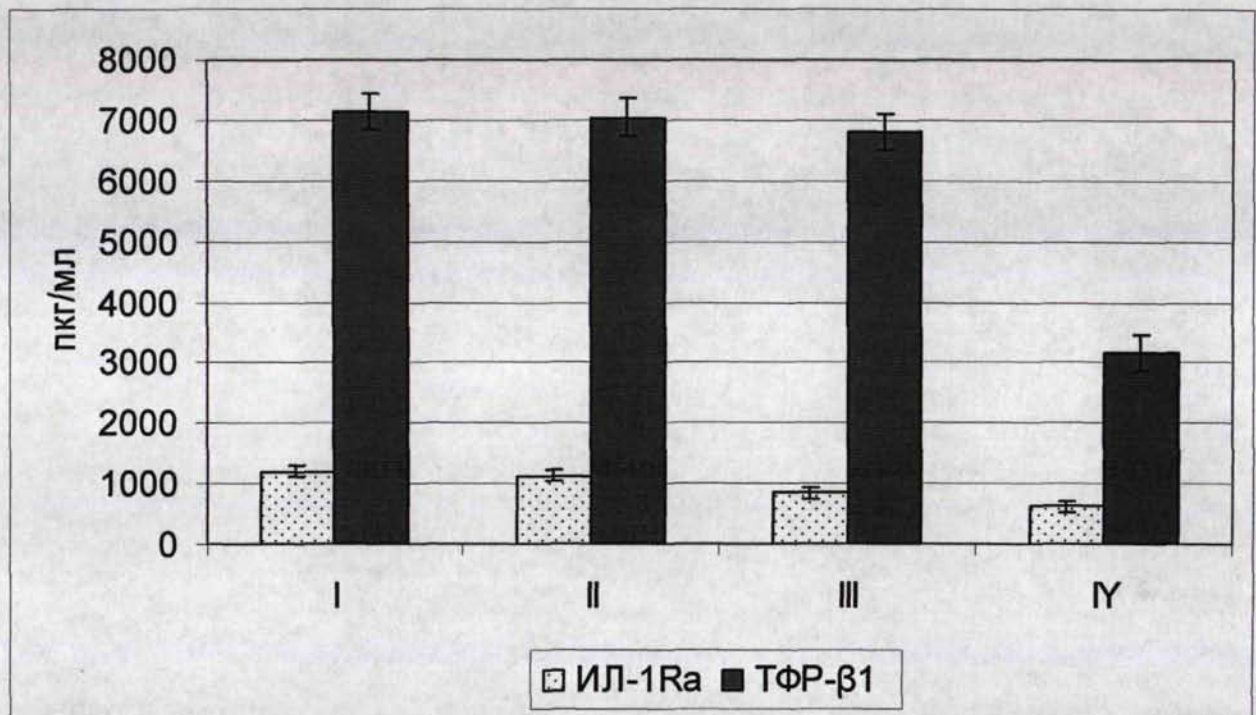


Рис. 5. Уровень цитокинов в вагинальных смывах здоровых и больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

Примечание: $p < 0,05$ между показателями больных и здоровых женщин.

При изучении корреляционных соотношений между показателями цитокинового статуса наиболее прочные взаимосвязи были установлены в отношении ИФН- γ и ИЛ-10; ИФН- γ и ИЛ-1Ra; ИЛ-8 и ТФР- β 1 ($r = -0,96$; $r = -0,92$; $r = 0,91$; $p > 95\%$).

Помимо анализа концентраций цитокинов в биологических жидкостях у больных с исследуемой патологией проводилась оценка частоты выявления цитокинов, что, согласно данным литературы, служит дополнительным прогностическим критерием цитокиноопосредованности патологии и тяжести ее течения [34, 94]. Надо отметить, что в ВС при моно- и микст-формах кандидозной инфекции на фоне хронических ВЗОМТ наиболее часто выявлялся ИЛ-10 и рецепторный антагонист ИЛ-1, а значительное повышением их

уровня сочеталось с неблагоприятным течением локального воспалительного процесса генитального тракта (рецидивы ВВК до 7-10 раз в год, низкая эффективность антимикотиков).

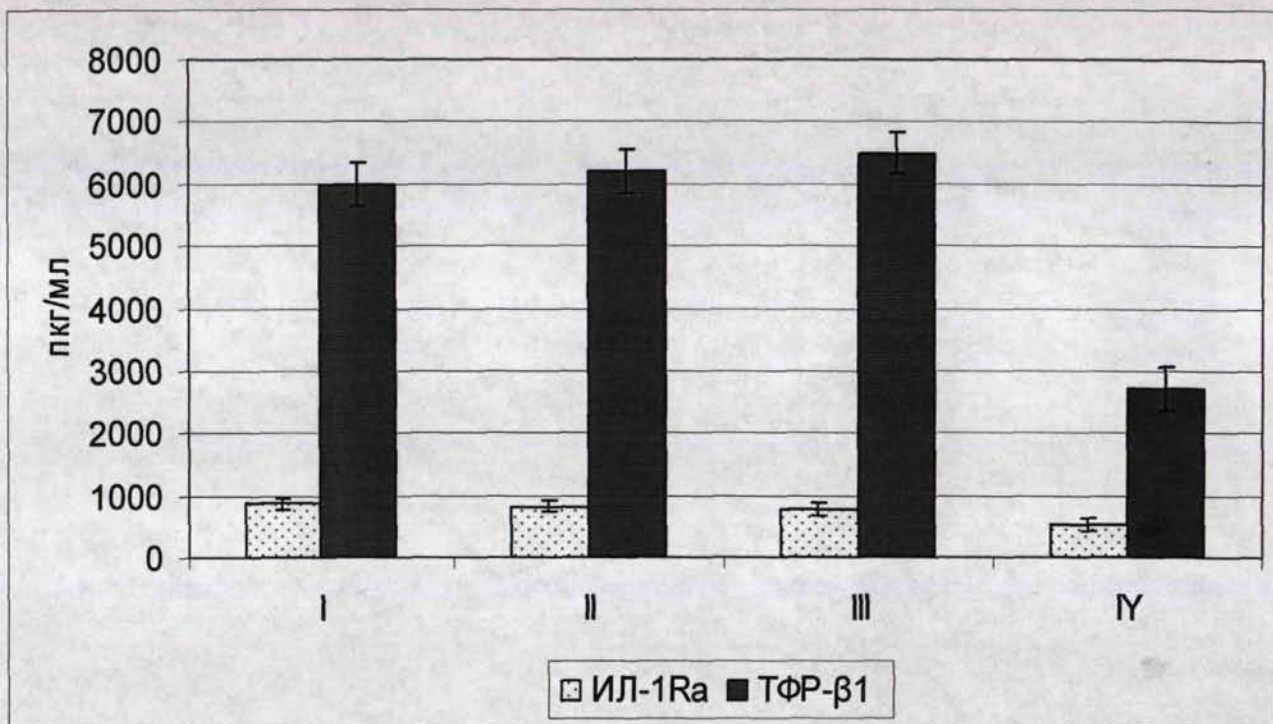


Рис. 6. Уровень цитокинов в сыворотке крови здоровых и больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

Примечание: $p < 0,01$ между показателями больных и здоровых женщин.

Наряду с цитокинами, одной из адапторных молекул, продуцируемых клетками в ответ на активацию TLR2 агонистами, является оксид азота, обладающий выраженным кандидостатическим, но не кандидоцидным действием [12, 13, 32, 192, 236]. В связи с этим представляло интерес исследовать уровень метаболитов NO в сыворотке крови, а также вагинальном смыве больных вульвовагинальным кандидозом на фоне хронических ВЗОМТ.

Анализ результатов показал, что фоновые показатели уровня NO в сыворотке крови женщин с генитальным кандидозом были значительно выше, чем у здоровых лиц ($3,3 \pm 0,4$ мкмоль/л), и достоверно не различались с данными

больных хроническими ВЗОМТ без кандидозной вульвоинфекции ($5,7 \pm 0,6$ и $5,4 \pm 0,3$ мкмоль/л, соответственно).

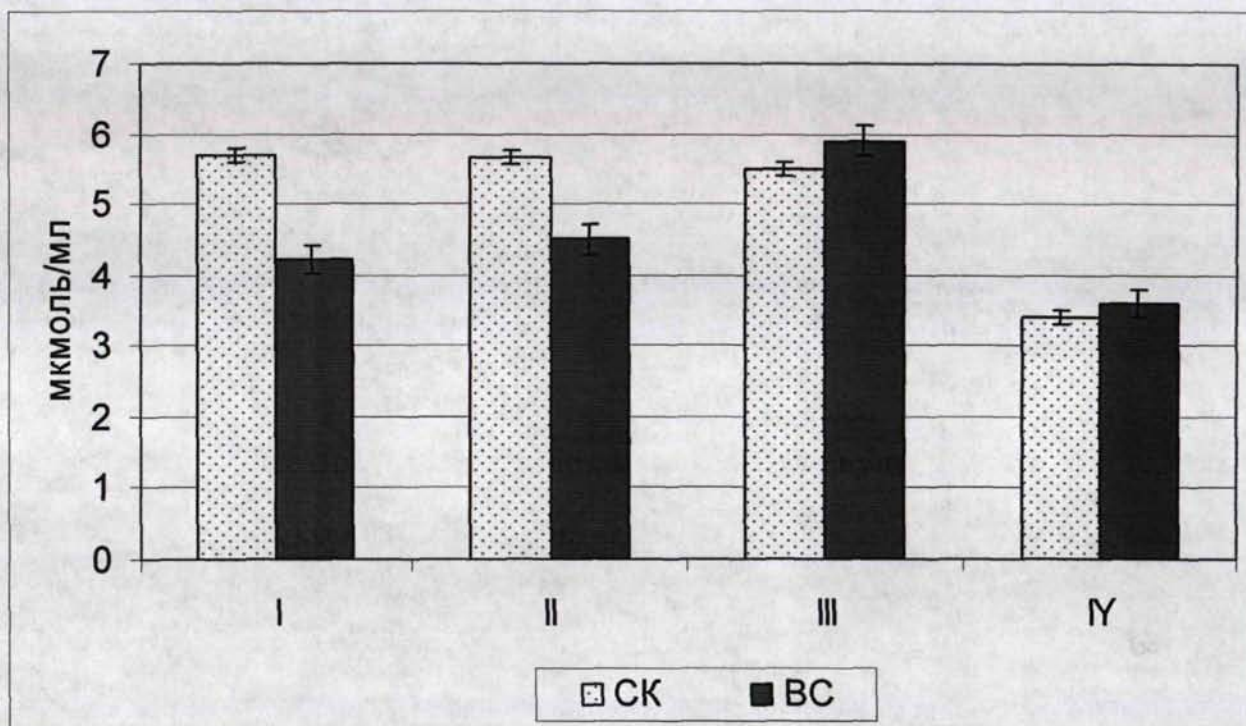


Рис. 7. Уровень NO в вагинальных смывах здоровых и больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

Примечание: $p < 0,05$ между показателями больных и здоровых женщин; $p < 0,05$ между показателями BC I и III, II и III.

При этом уровень интравагинального NO был значительно ниже у женщин с кандидозным вульвовагинитом на фоне ВЗОМТ (рис. 7), чем при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза не-кандидозной этиологии, что, вероятно, обусловлено повышенной «востребованностью» NO для элиминации мико-патогенов, а также возможным ингибирующим действием ИЛ-10, что согласуется с полученными данными об обратной корреляционной зависимости между уровнями продукции ИЛ-10 и NO ($r = -0,98$; $p > 95\%$). Кроме того, следует отметить, что при сравнении концентраций метаболитов оксида азота в BC больных с моно- и микст-формами кандидозного вульвовагинита статистически значимых различий установлено не было (рис. 7).

Учитывая данные литературы и полученные результаты исследований, не вызывает сомнений, что вульвовагинальные кандидозы формируются на фоне иммунной дисфункции, в связи с чем патогенетически обоснованным и перспективным при данной патологии является применение препаратов, с одной стороны, направленных на подавление роста патогенных микроорганизмов, с другой - на регуляцию иммунных процессов. Ранее проведёнными экспериментальными и клиническими исследованиями было показано, что препараты гетерологичных иммунорегуляторных пептидов миелопид и суперлимф обладают прямым антимикробным действием в отношении широкого спектра бактерий [34, 97]. В связи с этим представляло интерес изучить возможное антикандидозное действие данных препаратов.

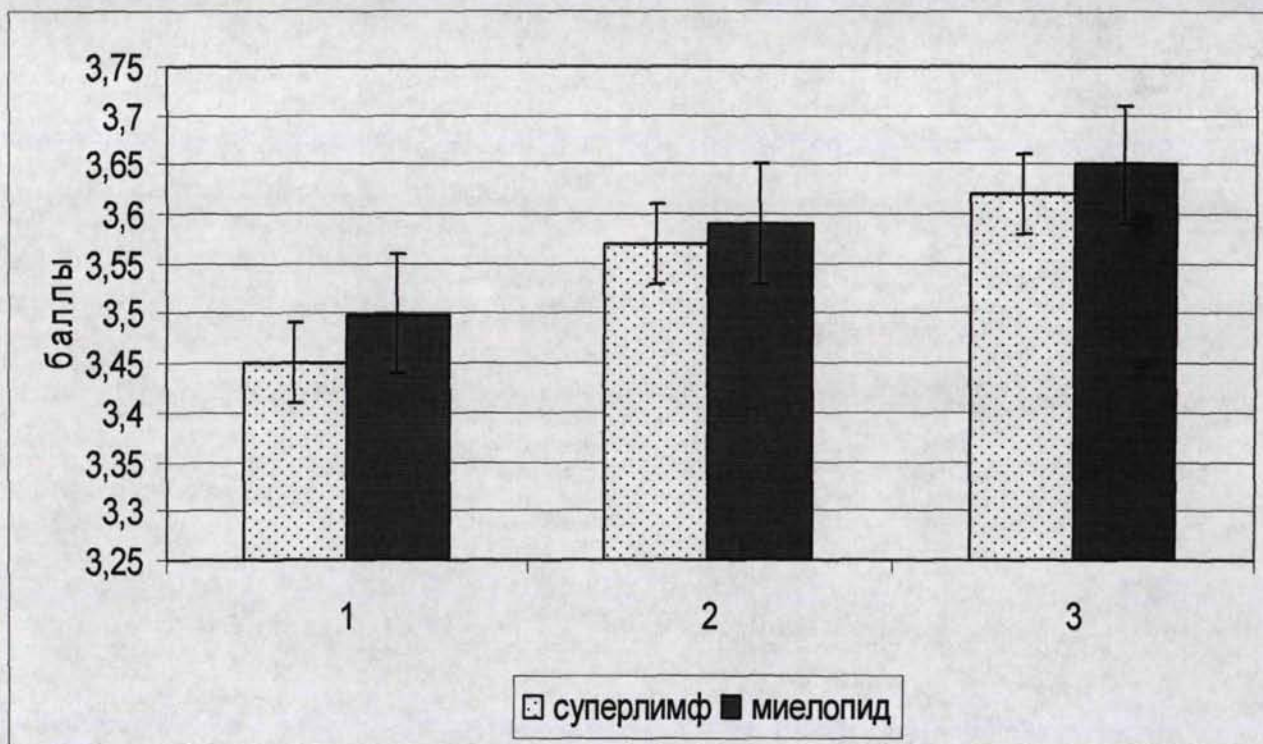


Рис. 8. Степень задержки роста тест-культуры *C. albicans* (в баллах).

Примечание: 1 – доза суперлимфа 5 мкг/мл; миелопида – 300 мкг/мл; 2 – доза суперлимфа 10 мкг/мл; миелопида – 600 мкг/мл; 3 – доза суперлимфа 15 мкг/мл; миелопида – 750 мкг/мл; $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Проведенные *in vitro* экспериментальные исследования выявили прямое антикандидозное действие миелопида и суперлимфа (рис. 8). При этом

не было выявлено статистически значимых различий в степени задержки роста клинических изолятов *C. albicans* в зоне нанесения суперлимфа в дозах 5, 10 и 15 мкг/мл, а также по сравнению с миелопидом (контроль - физиологический раствор «0 баллов»). В отношении музейных штаммов *C. albicans* антимикробное действие суперлимфа было менее выражено (средний балл $0,98 \pm 0,3$ при дозе 15 мкг/мл), чем миелопида (балл $3,62 \pm 0,4$ при дозе 750 мкг/мл).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важной роли компонентов системного и локального антиинфекционного иммунитета в формировании иммунной дисфункции при кандидозном вульвовагините на фоне хронических ВЗОМТ, что обосновывает возможность их определения в качестве маркёров тяжести течения данной патологии.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИЧЕСКОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КАНДИДОЗНЫМ ВУЛЬВОВАГИНИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.

На основании полученных результатов, а также данных литературы о целесообразности применения локальной иммунокоррекции при воспалительных гинекологических заболеваниях, нами изучена клиническая эффективность топического использования препаратов миелопид и суперлимф в комплексном лечении женщин с вульвагинальным кандидозом на фоне хронических ВЗОМТ.

Топическая иммунокоррекция препаратом миелопид использована в комплексном лечении 56 пациенток (II - основная группа) среднего возраста $34,6 \pm 0,8$ лет, ТИ препаратом суперлимф – 54 женщин (III – основная группа; средний возраст $34,9 \pm 0,7$ лет). Контрольную (I группу) составили 57 больных (среднего возраста $33,5 \pm 1,2$ лет), получавших традиционную терапию. В каждой из трех групп были выделены подгруппы: А – больные с кандидозной моноинфекцией и В – со смешанной кандидо-бактериальной инфекцией (микст-форма). Среди больных первой группы в 11 случае регистрировался монокандидоз (А подгруппа), у 46 женщин - микст-форма кандидозного вульвовагинита (В подгруппа); во II группе – у 12 и 44 больных, в III – у 10 и 44 пациенток, соответственно.

Давность заболевания варьировала от 1 года до 9 лет, составив в среднем $3,4 \pm 1,2$ года. Частота обострений кандидозного вульвовагинита колебалась от 3 до 12 раз в год (в среднем 4,7 рецидивов в год). В 47,3% случаев отмечена связь между обострением вульвовагинального кандидоза и хронического ВЗОМТ, у 35,3% больных установлена связь обострения ВВК с фазой менструального цикла, у 30,5% - с приемом антибактериальных препаратов. Необходимо отметить, что 150 (89,8%) пациенток неоднократно лечились по поводу урогенитального кандидоза (от 3 до 18 курсов) различными антими-

котическими препаратами системного и местного действия с кратковременным положительным эффектом и рецидивом заболевания через 1-3 месяца.

В соматическом анамнезе у пациенток доминировали инфекционно-воспалительные заболевания: 44,3% из общего числа больных страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей), у 47,3% пациенток регистрировался дисбактериоз кишечника, у 22,8% - хронические заболеваниями мочевыделительной системы, у 11,4 – патология ЛОР-органов, 52,7% из общего числа больных страдали частыми ОРВИ (до 4-6 раз в год).

Высокодозированные гормональные контрацептивы использовали 17,4% из общего числа женщин всех групп. Нарушение репродуктивной функции (первичное и вторичное бесплодие, невынашивание беременности и др.) регистрировалось в среднем у 16,2% пациенток, нерегулярный менструальный цикл отмечался у 14,4% женщин. Пациенток, перенесших в анамнезе сексуально-трансмиссивные заболевания, было 28,6% и 27,8% во II и III основных группах и 28,1% в контрольной группе, соответственно. Достоверно чаще у пациенток с микст-формой хронического рецидивирующего ВВК среди гинекологических заболеваний регистрировались хронические сальпингоофориты (68%) и эндоцервициты (58,2%).

У наблюдаемых больных кандидозный вульвовагинит протекал по-разному – от ярко выраженных клинических проявлений, преимущественно у женщин с кандидозной моноинфекцией, до стертой клинической симптоматики у пациенток с сочетанной кандидо-бактериальной вульвовагинальной инфекцией (у 22,75 и у 77,25% женщин из общего числа больных, соответственно).

При обращении пациентки предъявляли жалобы на выделения из половых путей (75,8% женщин с моно-инфекцией и 44,8% - с микст-инфекцией), зуд и жжение в области гениталий (81,8% и 43,3%), дискомфорт в области промежности и гениталий (78,8% и 73,1%), боли внизу живота (18,2% и 26,9%), рези при мочеиспускании (12,1% и 7,5%). У 6,1% и 5,97% женщин,

соответственно, отмечалась диспареуния, а также снижение физической активности и нарушение сна (9,1% и 15,7% пациенток). Как правило, у одной и той же пациентки одновременно регистрировалось сочетание нескольких жалоб. Следует отметить, что при доминировании у пациенток клиники обострения хронических ВЗОМТ, субъективная симптоматика КВВ была менее выражена.

При объективном обследовании признаки воспалительного процесса регистрировались у всех больных на слизистой влагалища и вульвы, у 84 женщин (50,3%) – на коже гениталий и слизистой преддверия влагалища, у 98 (58,7%) – на шейке матки. Кроме того, у 38,3% пациенток были выявлены лихенификация и сухость малых и больших половых губ, у 8,4% - трещины, язвы в области влагалища и наружных половых органов. Белесый налет на слизистых влагалища и эктоцервикса выявлялся при осмотре у 54,6% женщин с кандидозной моноинфекцией и у 27,6% - с кандидо-бактериальным поражением, «классические» творожистые выделения – у 33,3% и 14,9%, слизисто-гнойные – у 30,3% и 46,3%, гнойные – у 3,03% и 15,7% пациенток, соответственно.

При этом отмечено, что при длительном течении заболевания (более 4-5 лет) объективная симптоматика была более скудной и характеризовалась минимальными признаками воспаления, а у женщин с кандидо-бактериальным поражением генитального тракта, как правило (в 58,2% случаев), наблюдалась лишь незначительная гиперемия и инфильтрация слизистых оболочек в области влагалища и вульвы.

При анализе результатов микробиологического исследования вагинального отделяемого было установлено, что дрожжеподобные грибы рода *Candida* в качестве единственного возбудителя высевались у 19,8% женщин, а все остальные случаи (80,2%) представляли собой сочетанные инфекции, вызванные ассоциациями из двух и более патогенов. Следует отметить, что при монокандидозной инфекции в 87,9% случаев был выделен вид *C. albicans*, а в остальных 12,1% случаев микотический компонент был пред-

ставлен грибами *Candida* других видов (*C. krusei*, *C. tropicalis* и др.). Показатель высеваемости мико- и уреоплазм при ВВК составил 46,7%, хламидий – 10,8%, стафилококков – 44,9%, условно-патогенные представители кишечной группы (*E. coli*, *P. vulgaris*) были идентифицированы у 47,3% больных.

На основании данных анамнеза, проведённого анализа экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, особенностей репродуктивной функций пациенток, следует, что у 90,4% из них имелись существенные факторы риска для развития иммунной дисфункции.

Динамику клинических симптомов и эффективность лечения у больных сравниваемых групп определяли по результатам интегральной балльной субъективно-объективной оценки клинической картины, а также лабораторных показателей до лечения, на 3-5 сутки и после лечения (табл. 2, 3).

Совокупная оценка кандидозного вульвовагинита на фоне ВЗОМТ в 35-48 баллов соответствовала высокой степени активности локального воспалительного процесса; в 20-34 – умеренной; в 19-5 баллов – незначительной.

Топическая иммунокоррекция у больных основной группы проводилась препаратом миелопид, который вводили трансвагинально в концентрации 300 мкг/мл с экспозицией 30 минут 1 раз в сутки в течение 7 дней. Препарат суперлимф назначали в виде интравагинальных суппозиторий (25 мкг) ежедневно в течение 7 дней.

Традиционное лечение проводилось всем женщинам и включало общую и местную антикандидозную и симптоматическую терапию. В качестве системного антимикотика использовали флуконазол в дозе 150 мг однократно, местно – «Кандид» в виде вагинальных таблеток 500 мг (1 раз в день, однократно).

Таблица 2.

Критерии оценки тяжести течения заболевания и эффективности лечения больных кандидозным вульвовагинитом на фоне хронических ВЗОМТ.

Клинические и лабораторные признаки	Выраженность признака, количество баллов				
	Степень выраженности признака	До лечения	3 сутки лечения	5 сутки лечения	После лечения
Зуд и жжение в области гениталий	Резко выражены	3	3	3	3
	Умеренные	2	2	2	2
	Незначительные	1	1	1	1
	Отсутствуют	0	0	0	0
Дизурические расстройства	Резко выражена	3	3	3	3
	Умеренная	2	2	2	2
	Незначительная	1	1	1	1
	Отсутствует	0	0	0	0
Диспареуния	Резко выражены	3	3	3	3
	Умеренные	2	2	2	2
	Незначительные	1	1	1	1
	Отсутствуют	0	0	0	0
Характер выделений из половых путей: творожистые выделения и (или) вязкие, неомогенные с творожистыми включениями	Обильные	3	3	3	3
	Умеренные	2	2	2	2
	Незначительные	1	1	1	1
	Отсутствуют	0	0	0	0
Перигенитальный дерматит	Нет	0			
	Есть	3			
Гиперемия и отек слизистых оболочек вульвы, влагалища, наружного мочеиспускательного канала	Резко выражены	3	3	3	3
	Умеренные	2	2	2	2
	Незначительные	1	1	1	1
	Отсутствуют	0	0	0	0
Налеты на слизистой оболочке вульвы	Резко выражены	3	3	3	3
	Умеренные	2	2	2	2
	Незначительные	1	1	1	1
	Отсутствуют	0	0	0	0

Налеты на слизистой оболочке влагалища и эктоцервикса	Резко выражены	3	3	3	3
	Умеренные	2	2	2	2
	Незначительные	1	1	1	1
	Отсутствуют	0	0	0	0
Эрозии слизистой оболочки влагалища	Нет	0	0	0	0
	Есть	3	3	3	3
Показатели бактериологического исследования	Выделение <i>Candida</i> spp. или в сочетании с усл.-пат. микрофлорой	3	3	3	3
	Рост отсутствует	0	0	0	0
Показатели бактериоскопического исследования	Наличие дрожжевых почкующихся клеток и (или) псевдомонии	3	3	3	3
	Нормальная микрофлора	0	0	0	0

Таблица 3.

Лабораторные показатели оценки выраженности локального воспалительного процесса при кандидозном вульвовагините.

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
ИЛ-1Ra	500-650 пг/мл	651-700 пг/мл	701-850 пг/мл	>850 пг/мл
ИЛ-10	35-50 пг/мл	51-100 пг/мл	101-150 пг/мл	>150 пг/мл
ИФН- γ	30-45 пг/мл	29-20 пг/мл	19-10 пг/мл	<10 пг/мл
TLR 2	50 – 55%	56 – 65%	66 – 75%	>76%
LL-37	1,2-0,9 мкг/мл	0,8-0,6 мкг/мл	0,5-0,3 мкг/мл	<0,3 мкг/мл

Результаты лечения анализировали по клиническим, микробиологическим и иммунологическим критериям: полное клиническое выздоровление (отсутствие субъективных клинических симптомов, воспалительных изменений слизистой влагалища и вульвы, отрицательный результат микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого, нормализация показателей локального иммунного статуса), улучшение – значительное

уменьшение субъективных и/или объективных клинических симптомов и лабораторных показателей, без эффекта (исчезновение клинических признаков заболевания, лабораторно - отсутствие динамики микробиологических и иммунологических показателей), рецидив – повторное появление субъективных и/или объективных симптомов ВВК, положительный результат микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого в течение 2-4 недель после завершения курса лечения, отсутствие или отрицательная динамика показателей локального иммунного статуса.

Анализ результатов топического применения препаратов иммунорегуляторных пептидов (миелопид и суперлимф) в комплексном лечении женщин ВВК на фоне хронических ВЗОМТ выявил его более выраженную клиническую эффективность, чем при традиционном лечении (рис. 9). Так, до лечения выраженность клинических и лабораторных симптомов по сумме баллов у женщин контрольной группы составляла в подгруппе А $37,3 \pm 1,1$ баллов, В – $36,2 \pm 0,8$ баллов, во II А группе - $37,8 \pm 0,9$ баллов, II В – $35,8 \pm 0,7$ баллов, в III А и III В - $37,9 \pm 1,1$ и $36,5 \pm 1,2$ баллов, соответственно.

Уже на 3 сутки лечения отмечалась существенная разница в течение воспалительного процесса: у женщин, получавших ТИ с препаратом суперлимф, - снижение до $21,8 \pm 0,6$ баллов в подгруппе А и до $18,5 \pm 0,5$ баллов в подгруппе В, с препаратом миелопид - до $20,2 \pm 0,5$ и $24,5 \pm 0,4$ баллов, соответственно, в то время как у пациенток первой А и В подгрупп сумма баллов оставалась на достаточно высоком уровне ($28,4 \pm 0,7$ и $27,2 \pm 0,6$ балла, соответственно). При этом субъективное улучшение (уменьшение зуда, жжения в области гениталий, уменьшение количества выделений) происходило достоверно быстрее в основных группах (на 3-5 сутки), чем в контрольной (на 7-8 сутки) ($p < 0,05$).

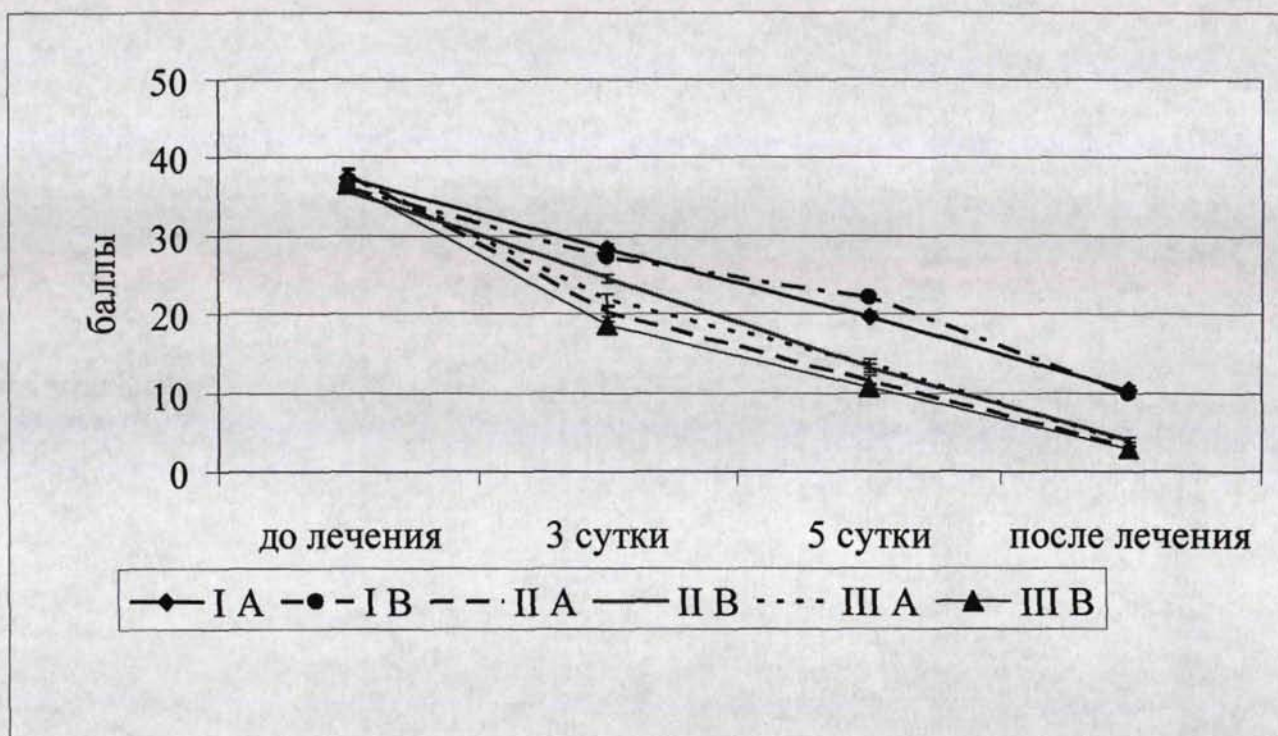


Рис. 9. Динамика оценки эффективности лечения пациенток основных и контрольной групп.

Примечание: здесь и на рис. 10. А — больные с кандидозной моноинфекцией и В — со смешанной кандидо-бактериальной инфекцией (микст-форма); I — контрольная группа; II — группа больных, получавших ТИ с препаратом миелопид; III — группа больных, получавших ТИ с препаратом суперлимф; $p < 0,05$ между показателями больных до и после лечения внутри групп.

Как следует из данных, приведенных на рис. 9, к 5 суткам ТИ у всех пациенток указанные выше симптомы значительно регрессировали и достигали значений нормы у большинства женщин (90,9%) к моменту выписки на 10-11 сутки ($3,1 \pm 0,1$ и $3,9 \pm 0,2$ балла, в подгруппах II А и В; $3,7 \pm 0,3$ и $2,9 \pm 0,2$ балла — в III А и В, соответственно). При этом у больных первой группы (А и В) положительная динамика клинических проявлений по сумме баллов была менее выражена ($10,4 \pm 0,4$ и $9,9 \pm 0,5$ баллов, соответственно). Кроме того, следует отметить, что повышенный суммарный балл выраженности патологического процесса после лечения наблюдался у 10,5% женщин I группы;

5,4% - II; 3,7% III групп, соответственно, и, в основном был обусловлен сохранением нарушенных показателей уровня цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ и ИЛ-1Ra), оксида азота и кателицидина LL37 в вагинальных смывах пациенток на фоне обострения хронического сальпингоофорита.

Как известно, микроскопическое исследование вагинального содержимого позволяет оценить интенсивность воспалительного процесса и характер микрофлоры, вызвавшей патологический процесс урогенитального тракта [24, 27, 40, 42, 123, 137, 138, 151, 156]. В связи с этим было проведён анализ влияния ТИ препаратами суперлимф и миелопид на показатели вагинального микроценоза. Так, микроскопическое исследование вагинального содержимого до лечения показало, что у большинства женщин монокандидозом (87,9%) и у 49,3% - с сочетанной кандидо-бактериальной инфекцией выявлялось значительное количество псевдомицелия и почкующихся форм кандид. Кроме того, в мазках из влагалища обнаруживалось повышенное количество эпителиальных клеток и лейкоцитов. Умеренный лейкоцитоз был выявлен у 62,9% пациенток всех групп, массивный лейкоцитоз – у 75,8% женщин с монокандидозной инфекцией при сохраненном количестве лактобактерий. Наряду с кандидами при микст-форме ВВК в мазках были обнаружены кокковые (64,2%) и палочковидные (32,1%) формы бактерий. При микроскопии влагалищных мазков после лечения улучшение микробиоценоза наблюдалось у всех женщин. Следует отметить, что нормоценоз сразу после лечения регистрировался у 7 пациенток I А и 31 I В групп (66,7%), 10 и 34 - II А и В (78,6%), у 8 и 37 женщин III А и III В групп (83,3%), соответственно. Промежуточный тип биоценоза влагалища был выявлен у 17,5% больных контрольной группы и у 7,1% и 7,4% женщин второй и третьей основных групп, соответственно. Через 6 месяцев нормоценоз влагалища сохранялся у 52,6%, 71,4% и 70,3% больных исследуемых групп, соответственно.

Культуральное исследование влагалищного отделяемого после лечения выявило единичный рост колоний *C. albicans* у 1 больной I А группы, у 7 женщин I В группы и лишь у 2 пациенток подгруппы II В и 1 жен-

щины III В группы. Кроме того, следует отметить, что у 25,7% пациентов первой группы отмечено появление рецидивов заболевания ($1,8 \pm 0,4$ эпизодов) в срок до 6 месяцев наблюдения. Межрецидивный период во второй и третьей группах превышал 6 месяцев у 50 (89,3 %) и 49 (90,7%) пациенток. Снижение частоты рецидивов заболевания сопровождалось уменьшением количества курсов антимикотической терапии с $1,84 \pm 0,3$ у пациентов контрольной группы до $0,2 \pm 0,03$ – во второй группе и до $0,31 \pm 0,1$ в третьей группе.

Таким образом, лучший клинический результат отмечался у больных хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом на фоне ВЗОМТ при местной иммунокоррекции препаратами суперлимф или миелопид. При этом, локальное использование суперлимфа при кандидобактериальной форме ВВК, а миелопида – при монокандидозной инфекции сопровождалось более быстрым и стойким купированием воспалительного процесса в слизистых урогенитального тракта. Особо следует отметить снижение на фоне топической иммунокоррекции (в 1,4-2 раза) частоты рецидивов хронических ВЗОМТ.

Оценка качества жизни женщин кандидозным вульвовагинитом на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза после различных способов лечения

В последние годы одним из основных критериев клинической эффективности использования различных способов лечения является оценка качества жизни больных, так как острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания различной локализации, в том числе урогенитального тракта, обуславливают появление проблем не только медицинского, но психо-социального характера [78].

Кроме того, в настоящее время качество жизни определяют также как показатель адаптации больного к наличию у него болезни, возможности вы-

полнения привычных функций, связанных с социально-экономическим положением на работе и в быту.

Оценка качества жизни представляет собой простой и надёжный метод изучения состояния здоровья женщины, основанный на субъективном восприятии и дающий цифровую характеристику ее физической активности, психического статуса, социального и ролевого функционирования, сексуального поведения.

Исследования качества жизни у больных острыми и хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, в том числе получающих иммунокоррекцию, достаточно многочисленны и систематизированы в ряде обзоров [1, 78, 156].

Нами было изучено качество жизни пациенток исследуемых групп до лечения и в отдаленном периоде наблюдения (10-12 месяцев).

Кроме того, для определения нормы качества жизни было проведено анкетирование 100 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с пациентками основной и контрольной групп.

У всех больных кандидозным вульвовагинитом на фоне хронических ВЗОМТ на момент поступления регистрировалось снижение интегрального показателя качества жизни, по сравнению со здоровыми женщинами (рис. 10), у которых данный критерий оценивался в $38,2 \pm 2,8$ баллов.



Рис. 10. Динамика показателей качества жизни женщин ВВК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммунокоррекции.

Примечание: $p < 0,05$ между показателями больных до и после лечения внутри групп; после лечения между I и II, I и III группами.

Эффективность проведенного лечения и его влияние на качество жизни больных оценивалось нами в 3-х-балльной системе (см. Гл. 2) по состоянию физической активности, психического статуса, социального и ролевого функционирования, сексуального поведения; обострению экстрагенитальной патологии и гинекологических заболеваний, а так же субъективной оценки собственного здоровья на момент опроса, с учётом применения традиционной терапии и предложенных вариантов лечения больных.

У женщин основных групп выявлено достоверное улучшение всех параметров физической активности в сравнении с пациентками, у которых проводилось традиционное лечение (рис. 11).

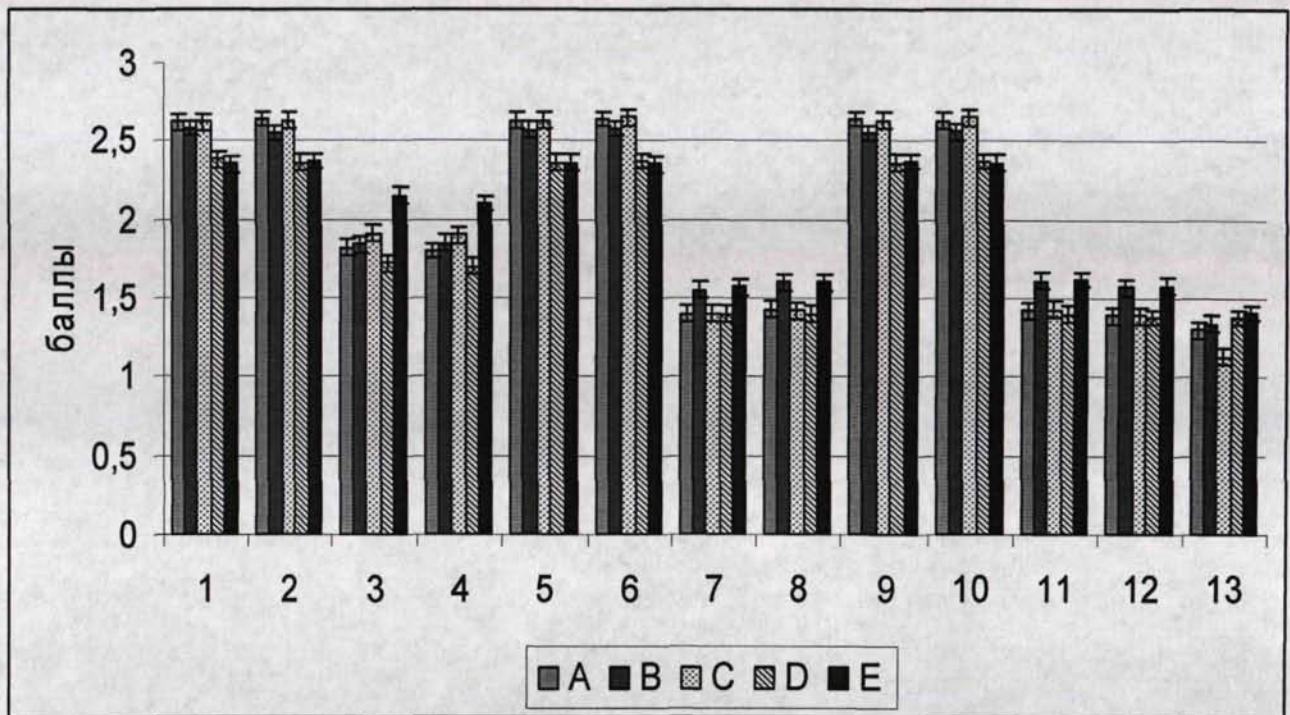


Рис. 11. Показатели физической дисфункции у пациенток с ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

Примечание: А – наличие и степень вялости, усталости, сонливости; В – ощущение недостатка энергии и снижение жизненного тонуса; С – снижение физической силы; D – снижение выносливости; Е – неспособность переносить значительную физическую нагрузку; здесь, и на рис. 12–13: 1 – до лечения I А группа; 2 – до лечения I В группа; 3 – после лечения I А группа; 4 – после лечения I В группа; 5 – до лечения II А группа; 6 – до лечения II В группа; 7 – после лечения II А группа; 8 – после лечения II В группа; 9 – до лечения III А группа; 10 – до лечения III В группа; 11 – после лечения III А группа; 12 – после лечения III В группа; 13 – здоровые; $p < 0,05$ между показателями больных до и после лечения внутри групп; после лечения между I и II, I и III группами.

Показатели психического состояния респонденток, пролеченных с помощью предложенной программы представлены на рис. 12. Достоверных отличий в параметре «ощущение подавленности, унылости и депрессивного состояния» выявлено не было.

Как видно из рис. 12, неудовлетворенность личной жизнью у больных была на более низком уровне, чем у здоровых лиц (разница в 0,45-0,47 баллов), в связи с чем, пациентки отмечали выраженное усиление желания улучшить свою внешность (повышение до 2,3-2,37 баллов).

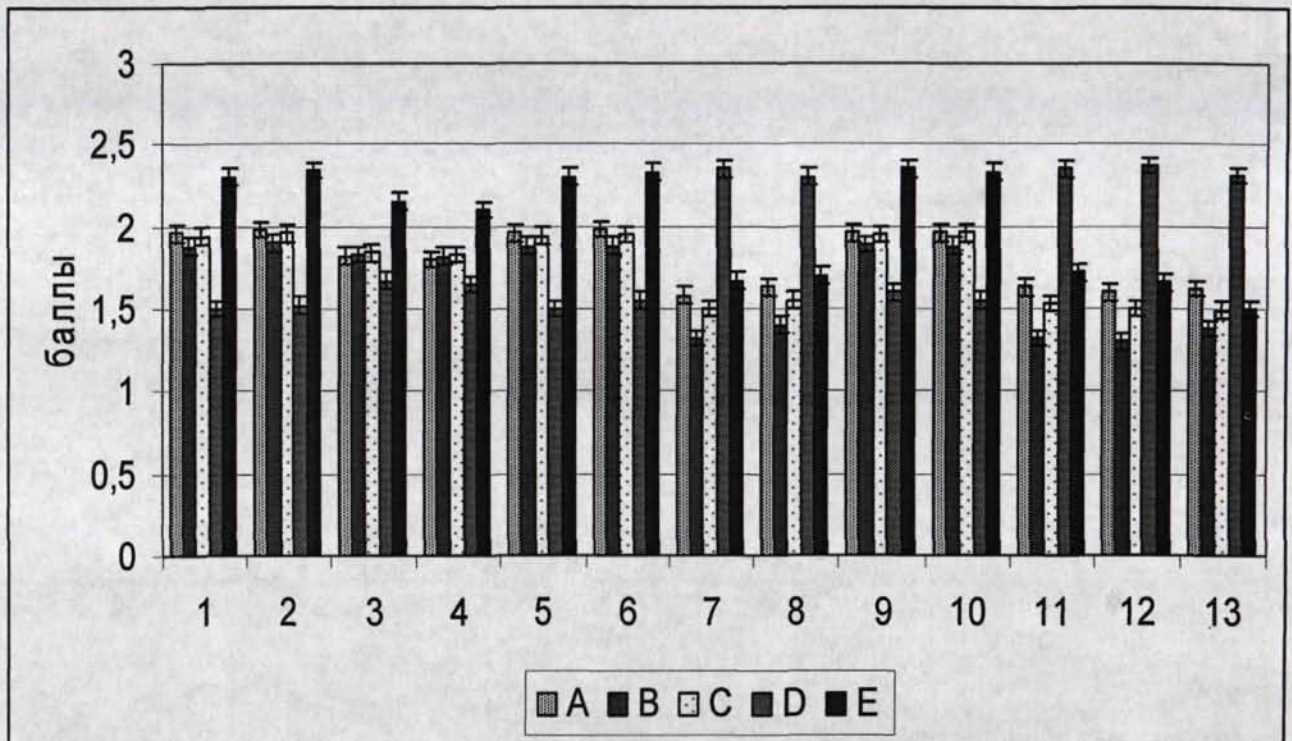


Рис. 12. Показатели психического функционирования у пациенток с ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

Примечание: А – ощущение подавленности, унылого и депрессивного состояния; В – случаи ослабления памяти; С – ощущение неудовлетворенности своей личной жизнью; D – желание приобрести новый наряд изменить прическу и макияж; Е – чувство рассеянности, невозможность сконцентрировать внимание и ощущение эмоциональной нестабильности; $p < 0,05$ между показателями больных до и после лечения внутри групп.

При анализе результатов оценки социальных функций опрошенных пациенток было выявлено, что у больных основных групп, получавших топическую иммунокоррекцию, отмечено улучшение социальных контактов в обществе в сравнении с женщинами контрольной группы. Так, признак «взаи-

моотношения с родственниками» после лечения снизился с 1,37-1,39 баллов в среднем на $0,25 \pm 0,02$ балла, приблизившись к показателю здоровых женщин ($1,07 \pm 0,03$ балла).

Анализ балльной оценки социального признака «нетерпимость по отношению к другим людям» выявил существенные различия в сравниваемых группах женщин (разница 0,38-0,4 балла), что может быть также объяснено личностными особенностями пациенток.

Анализ оценки ролевого функционирования показал, что во всех группах опрошенных респонденток роль женщины в трудовом коллективе и в ведении домашнего хозяйства выглядит предпочтительнее после проведенного предложенного лечения с использованием препаратов иммунорегуляторных пептидов в сравнении с группами пациенток, получавших традиционное лечение. Кроме того, у респонденток контрольной группы возникало больше проблемных ситуаций в супружеской жизни, чем у женщин сравниваемых групп. При анализе таких разделов рассматриваемой категории как «изменения в отношениях с детьми» и «изменения в увлечениях любимыми занятиями» существенных различий в группах нами установить не удалось.

Как известно, при лечении кандидозного вульвовагинита, особенно на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, большую актуальность приобретает оценка качества сексуальной жизни пациенток [78].

Анализ полученных результатов показал, что пациентки второй А, В и третьей А, В групп значительно реже испытывают чувство дискомфорта при половом акте и реже уклоняются от половых сношений, чем женщины, получавшие традиционное лечение.

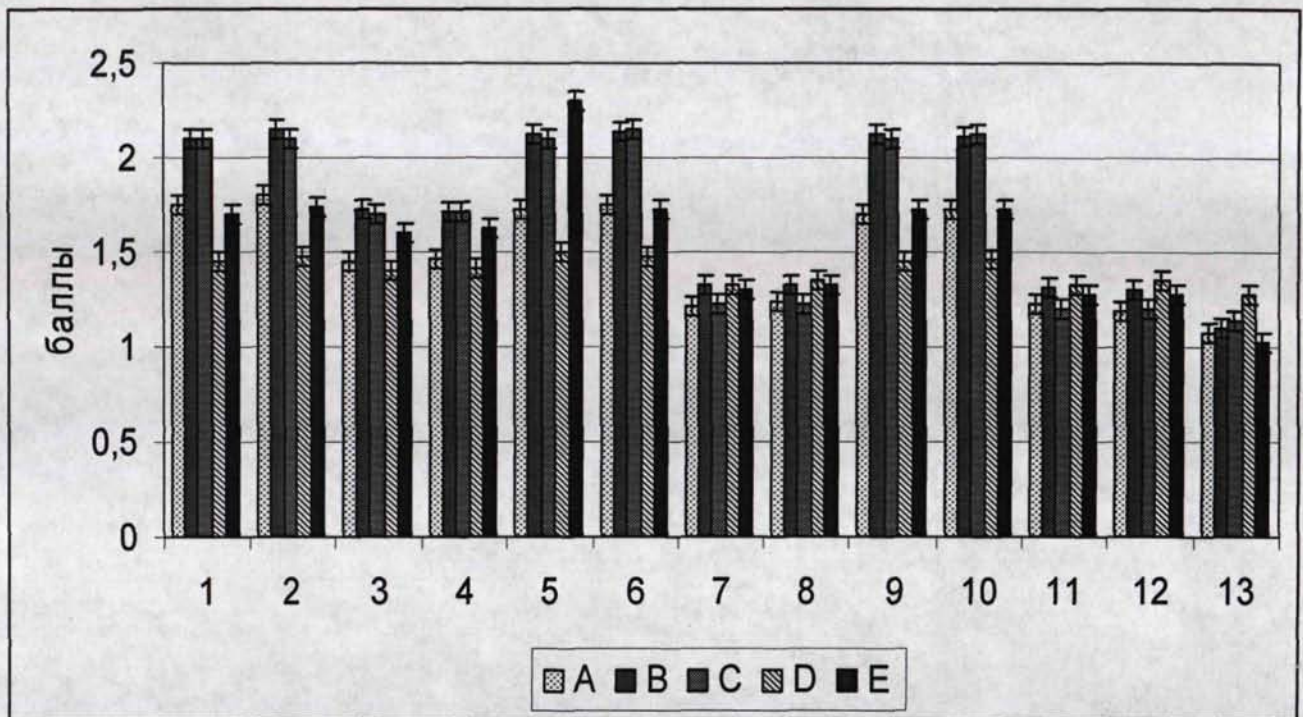


Рис. 13. Показатели нарушения сексуальной функции с ВВК на фоне хронических ВЗОМТ.

Примечание: А – изменение сексуальных желаний; В – чувство дискомфорта во время полового акта; С – уклонение от половых сношений; D – чувство сексуальной неудовлетворенности; Е – чувство сексуальной непривлекательности; $p < 0,05$ между показателями больных до и после лечения внутри групп.

Чувство сексуальной неудовлетворенности чаще выявлялось у пациенток после традиционного лечения. Кроме того, изменение сексуальной непривлекательности реже испытывали пациентки основной группы в сравнении с женщинами контрольной группы (рис. 13).

Субъективная оценка женщиной состояния своего здоровья производилась самой респонденткой на основании ее собственной оценки сна, изменения функции мочеиспускания и кишечника, наличия или отсутствия болей внизу живота и итоговой оценки состояния собственного здоровья.

При анализе полученных данных выяснилось, что после лечения среди женщин контрольной группы, проблемы со сном не возникали у 68,4% оп-

рошенных, возникают иногда в 29,8% случаев и существуют постоянно у 1,8% опрошенных женщин. Во второй и третьей группах пациенток, в 75,0% и 75,9% случаев, соответственно, проблем со сном не возникало, а в 23,2% и 22,2% случаев проблемы со сном возникали иногда. Случаи постоянного проблемного сна у опрошенных нами женщин были выявлены только у 1,8%-1,9% женщин.

Кроме того, в отдаленный период наблюдения не испытывали каких-либо дизурических расстройств 75,4% женщин контрольной группы; испытывают их иногда 22,8% , постоянно – 1,8% женщин. В сравниваемой группе пациенток не отмечали проблем с мочеиспусканием 80,4% и 81,5% женщин, соответственно, возникают иногда дизурические расстройства у 18,4% и 18,5%. Случаи постоянного нарушения мочеиспускания регистрировались у женщин второй основной группы в 1,2% .

Аналогичные данные получены при анализе результатов опроса сравниваемых групп женщин по изучению функции кишечника. Особо следует отметить, что боли внизу живота не возникают и не беспокоят 29,8% опрошенных женщин контрольной группы и у 35-47% респонденток основных групп, боли возникают иногда, соответственно, в 62,5% и 65-53% случаях среди опрошенных пациенток. Постоянные боли беспокоили женщин контрольной группы в 7,02% случаев, а среди опрошенных пациенток основной группы таковых не было.

Большинство респонденток контрольной группы (63,1%) оценили свое текущее состояние здоровья как удовлетворительное, 24,6% чувствовали себя хорошо, плохо – 12,3% опрошенных женщин. В основной группе больных, в лечение которых были включены способы локальной иммунотерапии, данные процентные соотношения субъективной оценки своего здоровья распределились следующим образом: удовлетворительное - 66,1%, хорошее - 32,1%, плохое – 1,8%, соответственно во второй группе, и 66,7%, 31,4% и 1,9% в третьей группе пациенток.

Таким образом, в отдаленном периоде после лечения отмечалось

улучшение состояния больных всех исследуемых групп, что было подтверждено полученными данными.

При этом применение традиционного лечения приводило к улучшению качества жизни лишь у 43,9% пациенток, а предложенного лечения – у 66,1% больных второй и 66,7% - третьей группы.

Суммарный балл качества жизни пациенток основных групп уменьшился с 65-70 баллов до 39-42 баллов (рис. 10) и приближался к показателям здоровых женщин ($38,2 \pm 2,8$ баллов). Вместе с тем, интегральный показатель качества жизни у пациенток в контрольной группе оставался более высоким и составил $51,2 \pm 3,5$ баллов.

В качестве иллюстрации эффективности локальной иммунокоррекции-приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример 1.

Больная Б., 22 года, история болезни № 37671 находилась на лечении в гинекологическом отделении ОГУЗ ООКБ с 30.09.2008 по 07.10.2008 гг.

Диагноз: Хронический двухсторонний сальпингоофорит, обострение. Вульвовагинальный кандидоз, хроническое рецидивирующее течение.

В клинику поступила планово, в состоянии средней степени тяжести. При поступлении предъявляла жалобы на ноющие боли внизу живота, зуд и жжение в области гениталий, творожистые выделения из половых путей, жжение при мочеиспускании, слабость.

Считает себя больной около 2 лет, отмечает периодические тянущие боли внизу живота, выделения из половых путей преимущественно творожистого характера, усиливающиеся после менструального цикла, за 3 дня до поступления в стационар усилились боли и выделения из влагалища.

Последнее лечение по поводу аднексита в мае 2008 года с положительным эффектом, по поводу вульвовагинального кандидоза – 2 месяца назад.

На диагностическом этапе при осмотре в зеркалах: шейка матки конической формы эпителий не нарушен, гиперемия и отек слизистых оболочек вульвы и влагалища резко выражены, выраженные налеты на слизистой обо-

лочке вульвы. При бимануальной пальпации: тело матки не увеличено, плотное, смещаемое, безболезненное, придатки с обеих сторон утолщены, болезненные, своды свободные.

Лабораторные исследования: эритроциты $4,4 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 135 г/л, лейкоциты $9,0 \cdot 10^9/л$, сегментоядерные нейтрофилы 56%, моноциты 6%, лимфоциты 24%, СОЭ 6 мм/час. Иммунологические исследования: CD4+ 28%, CD8+ 17%, CD19+ 8%, CD25+ 3%, HLA-DR+ 20%, CD71+ 17%; TLR2+ МНК – 78%; ИФН- γ - 8 пг/мл, ИЛ-1 β - 95 пг/мл, ИЛ-6 - 25 пг/мл, ИЛ-10 - 28 пг/мл, ФНО- α - 45 пг/мл, ИЛ-1Ra – 815 пг/мл, ТФР β – 5800 пг/мл, оксид азота 5,6 мкмоль/л, LL37 – 0,42 мкг/мл; локальный иммунный статус: TLR2+ клетки вагинального смыва – 86%; ИЛ-1 β - 202 пг/мл, ИЛ-6 – 49 пг/мл; ИЛ-8 - 558 пг/мл, ИЛ-1Ra – 1200 пг/мл, ФНО- α - 155 пг/мл, ИЛ-10 – 192 пг/мл; ТФР β – 7100 пг/мл, ИФН- γ - 14 пг/мл, оксид азота - 4,1 мкмоль/л, LL37 – 0,34 мкг/мл.

При микробиологическом исследовании отделяемого влагалища и цервикального канала высевались грибы *C. albicans*, чувствительные к клотримазолу, амфотерицину В, флюконазолу, кетоканазолу.

Совокупный балл объективных и лабораторных показателей составил 36 баллов и соответствовал высокой степени активности локального воспалительного процесса.

Больная получала традиционное антибактериальное, симптоматическое лечение, общую и местную антикандидозную терапию. В качестве системного антимикотика использовали флуконазол в дозе 150 мг однократно, местно – «Кандид» (Гленмарк) в виде вагинальных таблеток 500 мг (1 раз в день, однократно). На фоне традиционного лечения больной проводилась топическая иммунокоррекция препаратом миелопид, который вводился трансвагинально с экспозицией 30 минут, в концентрации 300 мкг/мл 1 раз в сутки в течение 7 дней.

К третьему дню лечения отмечалось субъективное улучшение состояния пациентки: уменьшение зуда, жжения в области гениталий, уменьшение

количества выделений, отсутствовали дизурические явления, значительно уменьшились боли.

При осмотре в зеркалах на 7 сутки: гиперемии и отека слизистых оболочек вульвы и влагалища не отмечалось, выделения слизистые; при бимануальном исследовании тело матки и придатков нормальных размеров, безболезненные, своды свободны.

При контрольном исследовании лабораторных и иммунологических показателей: эритроциты $4,2 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 130 г/л, лейкоциты $5,7 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 62%, моноциты 5%, лимфоциты 32%, СОЭ 4 мм/час.

Иммунологические исследования: CD4+ 38%, CD8+ 21%, CD19+ 12%, CD25+ 4%, HLA-DR+ 28%, CD71+ 28%; TLR2+ МНК – 47%; ИФН- γ - 18 пг/мл, ИЛ-1 β - 48 пг/мл, ИЛ-6 - 15 пг/мл, ИЛ-10 - 8 пг/мл, ФНО- α - 25 пг/мл, ИЛ-1Ra – 520 пг/мл, ТФР β – 3100 пг/мл, оксид азота 3,25 мкмоль/л, LL37 – 1,45 мкг/мл; локальный иммунный статус: TLR2+ клетки вагинального смыва – 54%; ИЛ-1 β - 75 пг/мл, ИЛ-6 – 34 пг/мл; ИЛ-8 - 78 пг/мл, ИЛ-1Ra – 560 пг/мл, ФНО- α - 55 пг/мл, ИЛ-10 – 42 пг/мл; ТФР β – 4150 пг/мл, ИФН- γ - 34 пг/мл, оксид азота - 3,7 мкмоль/л, LL37 – 0,98 мкг/мл.

При контрольном микробиологическом исследовании отделяемого влагалища и цервикального канала грибы рода *Candida* не обнаружены.

Больная была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гинеколога по месту жительства.

Через 10 месяцев у пациентки оценивалось качество жизни, интегральный показатель которого приближался к качеству жизни здоровых женщин и составил 42 балла. Рецидивов заболевания за период наблюдения не отмечалось.

Клинический пример 2.

Больная Н., 19 лет, история болезни № 38362 находилась на лечении в гинекологическом отделении ОГУЗ ООКБ с 09.10.2008 по 16.10.2008 гг.

Диагноз: Хронический двухсторонний сальпингоофорит, обострение.

Вульвовагинальный кандидоз, хроническое рецидивирующее течение.

В клинику поступила планово, в удовлетворительном состоянии. При поступлении предъявляла жалобы на ноющие боли внизу живота, зуд и жжение в области гениталий, творожистые выделения из половых путей, жжение при мочеиспускании.

Считает себя больной около 3 лет, отмечает периодические тянущие боли внизу живота, выделения из половых путей преимущественно творожистого характера, усиливающиеся после менструального цикла. За 1 неделю до поступления в стационар появились ноющие боли внизу живота, повышалась температура до 37.7° , усилились выделения из влагалища.

Последнее лечение по поводу аднексита в январе 2008 года с положительным эффектом, по поводу вульвовагинального кандидоза периодически лечилась самостоятельно (нистатин, флуконазол), последний раз около 3 месяцев назад.

На диагностическом этапе при осмотре в зеркалах: шейка матки конической формы эпителий не нарушен, гиперемия и отек слизистых оболочек вульвы и влагалища резко выражены, явления перигенитального дерматита, умеренные налеты на слизистой оболочке вульвы. При бимануальной пальпации: тело матки не увеличено, плотное, смещаемое, безболезненное, придатки с обеих сторон утолщены, болезненные, своды свободные.

Лабораторные исследования: эритроциты $3,6 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 119 г/л, лейкоциты $7,5 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 70%, моноциты 1%, лимфоциты 27%, СОЭ 12 мм/час. Иммунологические исследования: CD4+ 27%, CD8+ 17%, CD19+ 9%, CD25+ 2%, HLA-DR+ 22%, CD71+ 16%; TLR2+ МНК – 82%; ИФН- γ - 6 пг/мл, ИЛ-1 β - 105 пг/мл, ИЛ-6 - 28 пг/мл, ИЛ-10 - 30 пг/мл, ФНО- α - 65 пг/мл, ИЛ-1Ra – 898 пг/мл, ТФР β – 5200 пг/мл, оксид азота 5,8 мкмоль/л, LL37 – 0,32 мкг/мл; локальный иммунный статус: TLR2+ клетки вагинального смыва – 87%; ИЛ-1 β - 245 пг/мл, ИЛ-6 – 59 пг/мл; ИЛ-8 - 645 пг/мл, ИЛ-1Ra – 1270 пг/мл, ФНО- α

- 180 пг/мл, ИЛ-10 – 180 пг/мл; ТФРβ – 6500 пг/мл, ИФН-γ - 12 пг/мл, оксид азота - 4,4 мкмоль/л, LL37 – 0,35 мкг/мл.

При микробиологическом исследовании отделяемого влагалища и цервикального канала высевались *Staphylococcus hyicus* и грибы *C. albicans*.

Совокупный балл объективных и лабораторных показателей составил 37 баллов и соответствовал высокой степени активности локального воспалительного процесса.

Больная получала традиционное антибактериальное, симптоматическое лечение, общую и местную антикандидозную терапию. В качестве системного антимикотика использовали флуконазол в дозе 150 мг однократно, местно – «Кандид» (Гленмарк) в виде вагинальных таблеток 500 мг (1 раз в день, однократно). На фоне традиционного лечения больной проводилась локальная иммунокоррекция препаратом суперлимф, который вводился интравагинально в виде суппозиторий 1 раз в сутки в течение 7 дней.

К третьему дню лечения отмечалось субъективное улучшение состояния пациентки: уменьшение зуда, жжения в области гениталий, уменьшение количества выделений, отсутствовали дизурические явления, значительно уменьшились боли. На 5 сутки лечения зуд и жжение в области гениталий отсутствовали, сохранялись незначительные боли внизу живота.

При осмотре в зеркалах на 7 сутки: гиперемии и отека слизистых оболочек вульвы и влагалища не отмечалось, выделения слизистые; при бимануальном исследовании тело матки и придатков нормальных размеров, безболезненные, своды свободны.

При контрольном иммунологическом исследовании: CD4+ 42%, CD8+ 22%, CD19+ 12%, CD25+ 4%, HLA-DR+ 27%, CD71+ 29%; TLR2+ МНК – 45%; ИФН-γ - 23 пг/мл, ИЛ-1β - 44 пг/мл, ИЛ-6 - 18 пг/мл, ИЛ-10 - 10 пг/мл, ФНО-α - 28 пг/мл, ИЛ-1Ra – 506 пг/мл, ТФРβ – 2700 пг/мл, оксид азота 3,4 мкмоль/л, LL37 – 1,5 мкг/мл; локальный иммунный статус: TLR2+ клетки вагинального смыва – 52%; ИЛ-1β - 65 пг/мл, ИЛ-6 – 26 пг/мл; ИЛ-8 - 48 пг/мл,

ИЛ-1Ra – 598 пг/мл, ФНО- α - 42 пг/мл, ИЛ-10 – 28 пг/мл; ТФР β – 3250 пг/мл, ИФН- γ - 25 пг/мл, оксид азота - 3,27 мкмоль/л, LL37 – 0,95 мкг/мл.

Больная была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение гинеколога по месту жительства.

Через 10 месяцев у пациентки оценивалось качество жизни, интегральный показатель которого приближался к качеству жизни здоровых женщин и составил 44 балла. Рецидивов заболевания за период наблюдения не отмечалось.

Таким образом, включение локальной иммунокоррекции в программы комплексного лечения женщин с вульвовагинальным кандидозом на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза приводит у большинства из них к улучшению психо-эмоциональной сферы и параметров физической активности, что способствует, в свою очередь, повышению ролевого и социального функционирования, улучшению сексуальной функции и к позитивно высокой субъективной оценке женщиной состояния собственного здоровья.

Учитывая результаты проведённых исследований и данные литературы об иммуномодулирующем влиянии локальной иммунокоррекции [1, 5, 34, 35, 97], нами исследованы показатели системного и локального иммунного статуса женщин с вульвовагинальным кандидозом на фоне топической иммунотерапии препаратом миелопид и суперлимф.

Как уже отмечалось, иммунный статус женщин с кандидозным вульвовагинитом на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза до лечения характеризуется дисбалансом факторов системного и локального антиинфекционного иммунитета (продукции антимикробного пептида LL-37, оксида азота, воспалительных и иммуносупрессорных цитокинов, экспрессии TLR2 мононуклеарами крови и клетками вагинального смыва), что, по-видимому, обусловлено ведущей ролью этих компонентов в генезе иммунной дисфункции при урогенитальном кандидозе.

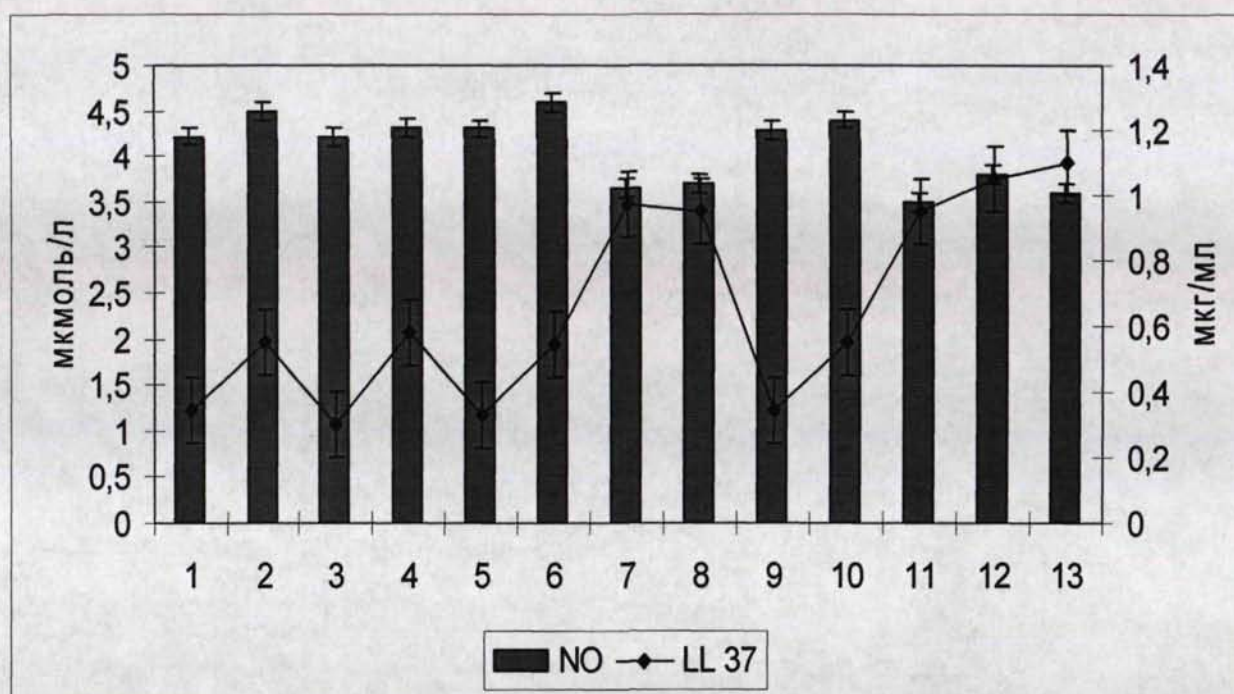


Рис. 14. Динамика уровней NO и LL 37 в вагинальных смывах больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммунотопической коррекции.

Примечание: здесь и на рис. 15-21; 1 – до лечения I А группа; 2 – до лечения I В группа; 3 – после лечения I А группа; 4 – после лечения I В группа; 5 – до лечения II А группа; 6 – до лечения II В группа; 7 – после лечения II А группа; 8 – после лечения II В группа; 9 – до лечения III А группа; 10 – до лечения III В группа; 11 – после лечения III А группа; 12 – после лечения III В группа; 13 – показатели здоровых лиц; $p < 0,01$ между показателями больных основных групп до и после лечения и по сравнению со здоровыми донорами; $p < 0,05$ между показателями больных контрольной группы до и после лечения.

Из данных, представленных на рис. 14, 15, 18, 19, 21, следует, что применение препаратов иммунорегуляторных пептидов (суперлимфа или миелопида) в комплексном лечении ВВК способствовало более быстрому восстановлению нарушенных показателей локального иммунитета слизистых оболочек влагалища. Так, у всех больных основной второй и третьей групп после лечения наблюдалось улучшение показателей локального и системного

цитокинового статуса и продукции оксида азота с их нормализацией у 68-76% женщин.

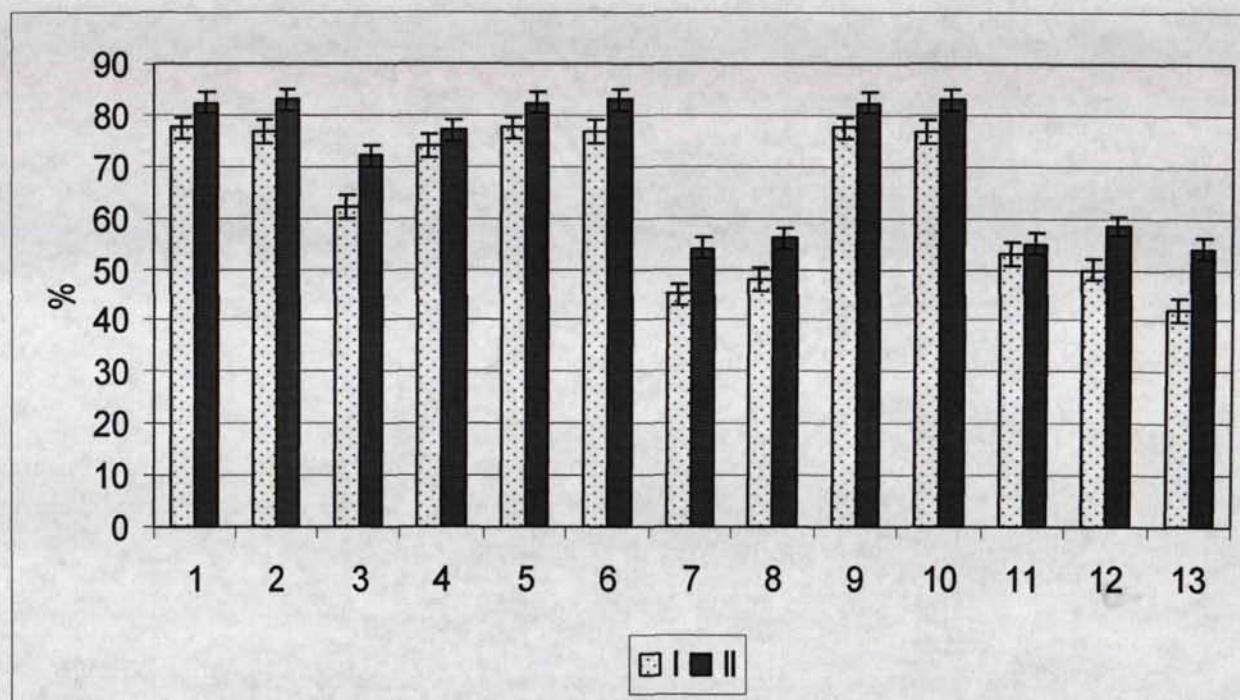


Рис. 15. Динамика числа TLR2+ МНК (I) и лейкоцитов ВС (II) больных ВБК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммунокоррекции.

Примечание: $p < 0,01$ между показателями больных основных групп до и после лечения и по сравнению со здоровыми донорами; $p < 0,05$ между показателями больных контрольной группы до и после лечения

Следует отметить, что на фоне лечения происходило снижение исходно повышенных показателей экспрессии TLR2 мононуклеарами крови и клетками вагинального смыва и повышение уровня продукции LL37/hCAP18. В целом нормализация указанных показателей имела место у 38,6% женщин первой группы, 64,3% - второй группы и 66,7% пациенток третьей группы.

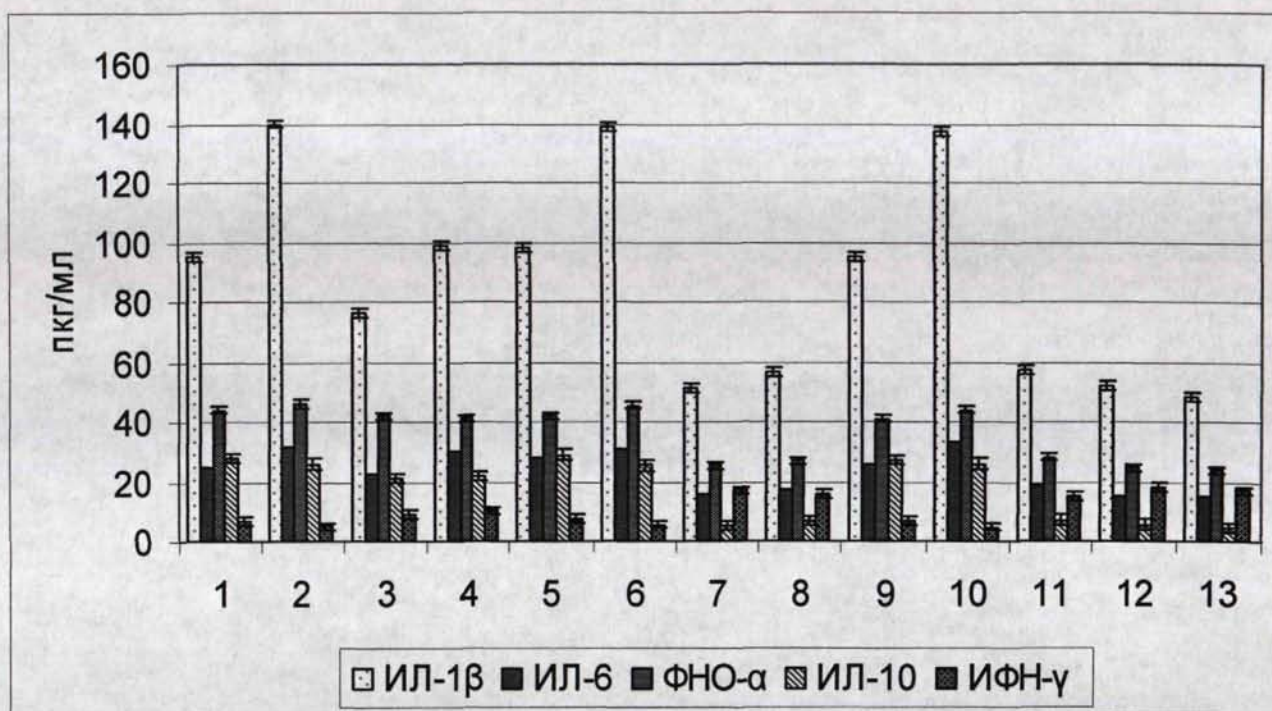


Рис. 16. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммунокоррекции.

Примечание: $p < 0,01$ между показателями больных основных групп до и после лечения и по сравнению со здоровыми донорами; $p < 0,05$ между показателями больных контрольной группы до и после лечения.

Как видно из рис. 16-19, после курса традиционной терапии уровни цитокинов достоверно изменялись (в зависимости от исходного содержания), однако, значений нормы в вагинальном смыве и сыворотке крови достигали лишь у 17,5% и 34,8% больных.

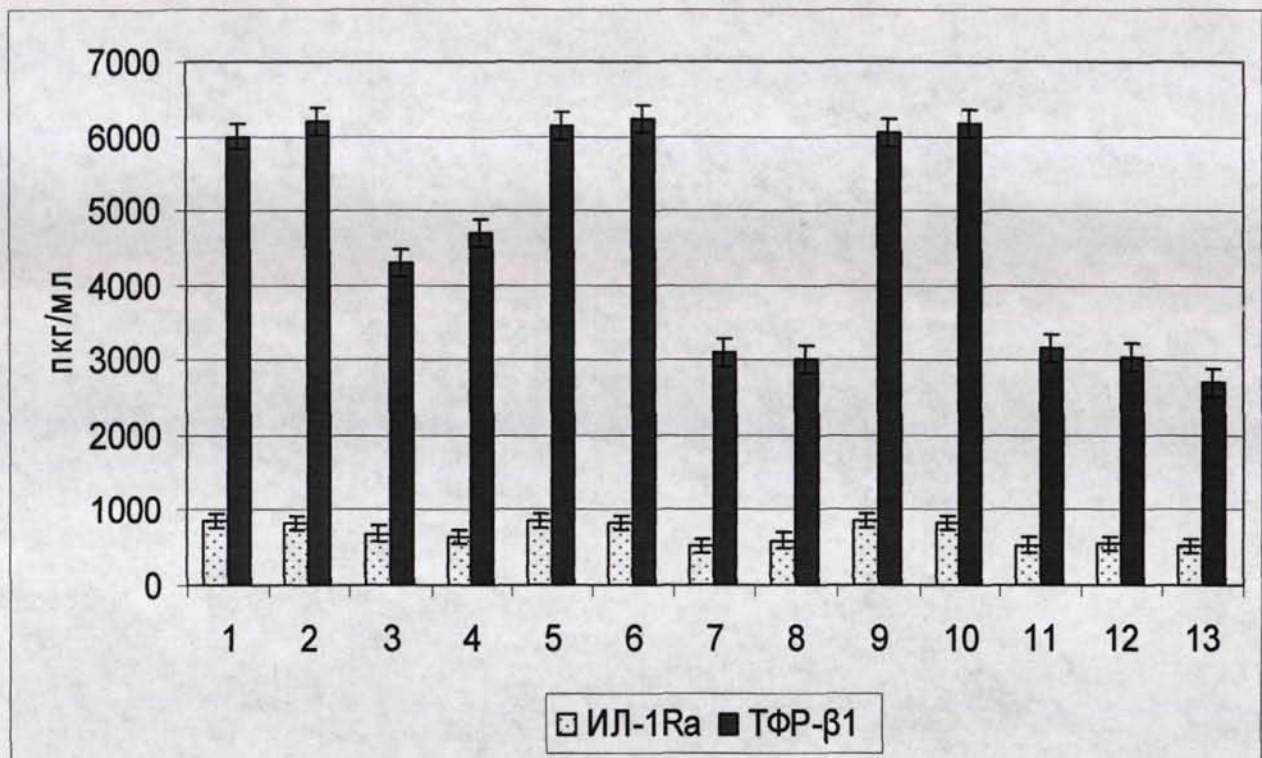


Рис. 17. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови больных ВБК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммунокоррекции.

Примечание: $p < 0,01$ между показателями больных основных групп до и после лечения и по сравнению со здоровыми донорами; $p < 0,05$ между показателями больных контрольной группы до и после лечения.

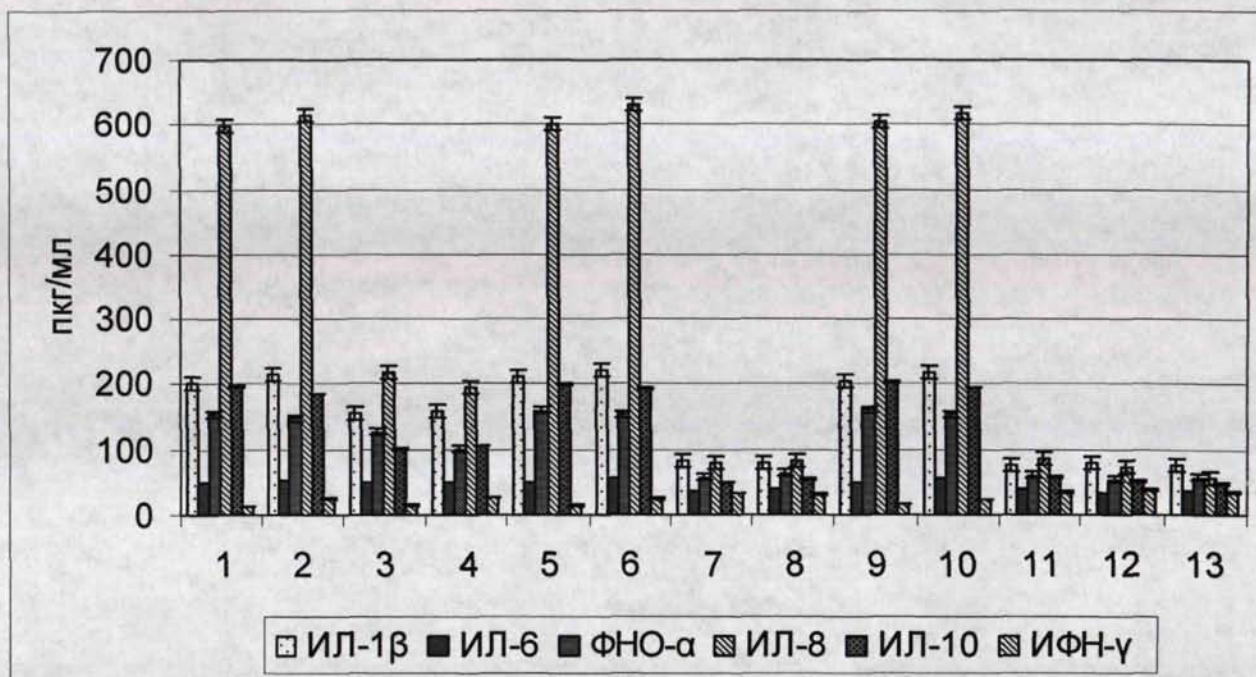


Рис. 18. Динамика уровня цитокинов в вагинальных смывах больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммуноткоррекции; здесь и на рис. 19: $p < 0,01$ между показателями больных основных групп до и после лечения и по сравнению со здоровыми донорами.

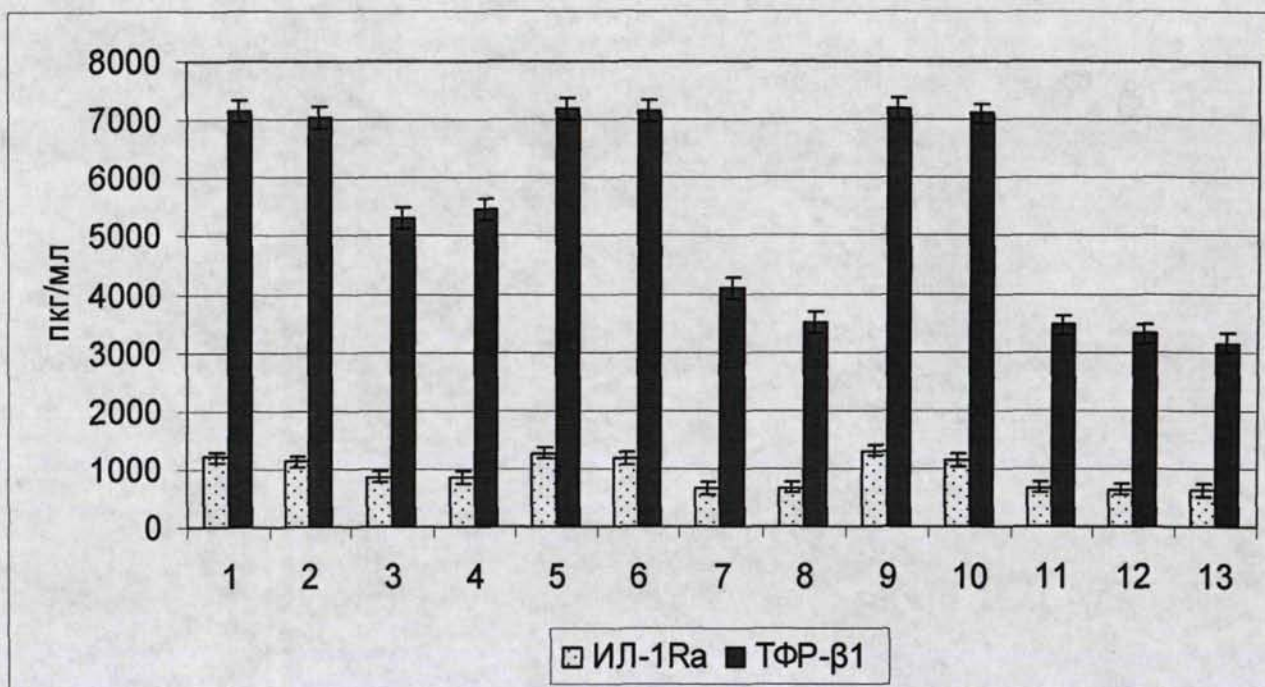


Рис. 19. Динамика уровня цитокинов в вагинальных смывах больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммуноткоррекции.

Согласно современным представлениям, локальная иммунотерапия приводит к восстановлению иммунологической реактивности не только на локальном, но и системном уровне [1, 10, 34, 97].

При анализе динамики исходных показателей клеточного и гуморального иммунитета у женщин с ВБК на фоне хронических ВЗОМТ установлено, что у всех больных, по сравнению со здоровыми женщинами, обнаружилось достоверное уменьшение числа CD4⁺ (на 33,1%), CD8⁺ - клеток (на 40,6%), CD19⁺ лимфоцитов (на 32,3%), изменение экспрессии ими индуцибельных маркеров: снижение HLA-DR, CD25, CD71, повышение CD95 .

При этом статистически значимых различий показателей у больных моно- и микст- формами ВБК не зарегистрировано (табл. 4-5).

На фоне лечения полная нормализация числа CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, HLA-DR⁺, CD71⁺, CD95⁺, CD25⁺ лимфоцитов наблюдалась у большинства больных второй и третьей основных групп (76,8% и 75,9%) и только у 45,6% - контрольной группы.

Таблица 4.

Динамика показателей системного иммунитета больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммунокоррекции.

Показатель, %	Группа	До лечения	После лечения
CD4+	IA группа (n=10)	26,3±1,2	29,9±1,04*
	I B группа (n=20)	26,8±1,4	31,8±1,04*
	II A группа (n=10)	25,9±1,02	37,9±0,95*
	II B группа (n=20)	26,4±0,95	38,2±1,3**
	III A группа (n=10)	27,2±1,2	39,5±0,9**
	III B группа (n=20)	26,9±0,97	38,9±1,2*
	Здоровые (n=20)	39,3±0,8	
CD8+	IA группа (n=10)	17,3±1,2	19,7±1,2*
	I B группа (n=20)	17,6±1,1	20,3±1,05*
	II A группа (n=10)	17,9±1,6	27,85±1,07*
	II B группа (n=20)	18,09±1,5	26,3±1,05*
	III A группа (n=10)	17,1±1,02	26,7±1,6*
	III B группа (n=20)	17,8±1,4	26,3±1,05*
	Здоровые (n=20)	27,3±1,3	
CD19+	IA группа (n=10)	9,3±1,1	12,5±1,3*
	I B группа (n=20)	9,1±1,1	12,3±1,2*
	II A группа (n=10)	9,3±1,08	13,4±1,07*
	II B группа (n=20)	9,4±1,1	13,8±1,4*
	III A группа (n=10)	9,1±1,2	14,1±0,9*
	III B группа (n=20)	9,35±1,5	13,9±0,95*
	Здоровые (n=20)	14,6±0,8	

Примечание: здесь и в табл. 5: *p<0,05, **p<0,01 - между показателями больных до и после лечения.

Таблица 5.

Динамика показателей маркеров активации у больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммунокоррекции.

Показатель, %	Группа	До лечения	После лечения
CD25+	IA группа (n=10)	3,82±0,2	4,1±0,1**
	I B группа (n=20)	3,56±0,45	3,94±0,06
	II A группа (n=10)	3,66±0,15	4,54±0,4*
	II B группа (n=20)	3,7±0,15	4,46±0,25*
	III A группа (n=10)	3,48±0,5	4,52±0,4*
	III B группа (n=20)	3,8±0,25	4,26±0,45*
	Здоровые (n=20)	4,9±0,25	
HLA-DR+	IA группа (n=10)	22,2±0,8	25,95±0,4*
	I B группа (n=20)	21,7±0,8	24,55±1,1*
	II A группа (n=10)	22,05±1,05	30,9±0,5*
	II B группа (n=20)	21,8±1,2	31,05±0,3*
	III A группа (n=10)	20,9±1,15	30,45±0,5*
	III B группа (n=20)	21,9±1,05	29,5±0,5*
	Здоровые (n=20)	33,5±1,1	
CD95+	IA группа (n=10)	19,1±1,4	15,6±1,2*
	I B группа (n=20)	17,7±0,6	14,8±0,3*
	II A группа (n=10)	18,1±0,5	13,1±0,55*
	II B группа (n=20)	17,95±0,35	12,6±0,35*
	III A группа (n=10)	18,35±0,5	11,95±0,5*
	III B группа (n=20)	18,1±0,5	11,55±0,75*
	Здоровые (n=20)	12,2±1,3	
CD71+	IA группа (n=10)	22,1±1,4	25,6±1,2*
	I B группа (n=20)	21,5±1,1	26,4±1,3*
	II A группа (n=10)	21,4±1,2	29,6±1,2*
	II B группа (n=20)	21,9±1,01	28,4±1,3*
	III A группа (n=10)	22,1±1,4	30,6±1,2*
	III B группа (n=20)	20,9±1,1	28,4±1,3*
	Здоровые (n=20)	32,5±1,3	

Как известно одним из важных показателей активности течения воспалительного процесса в гениталиях явилось содержание иммуноглобулинов в смывах из зоны воспаления [104, 109, 110].

В сыворотке крови нарушений уровня иммуноглобулинов на фоне кандидозной инфекции установлено не было у 91,6% женщин (рис. 20).

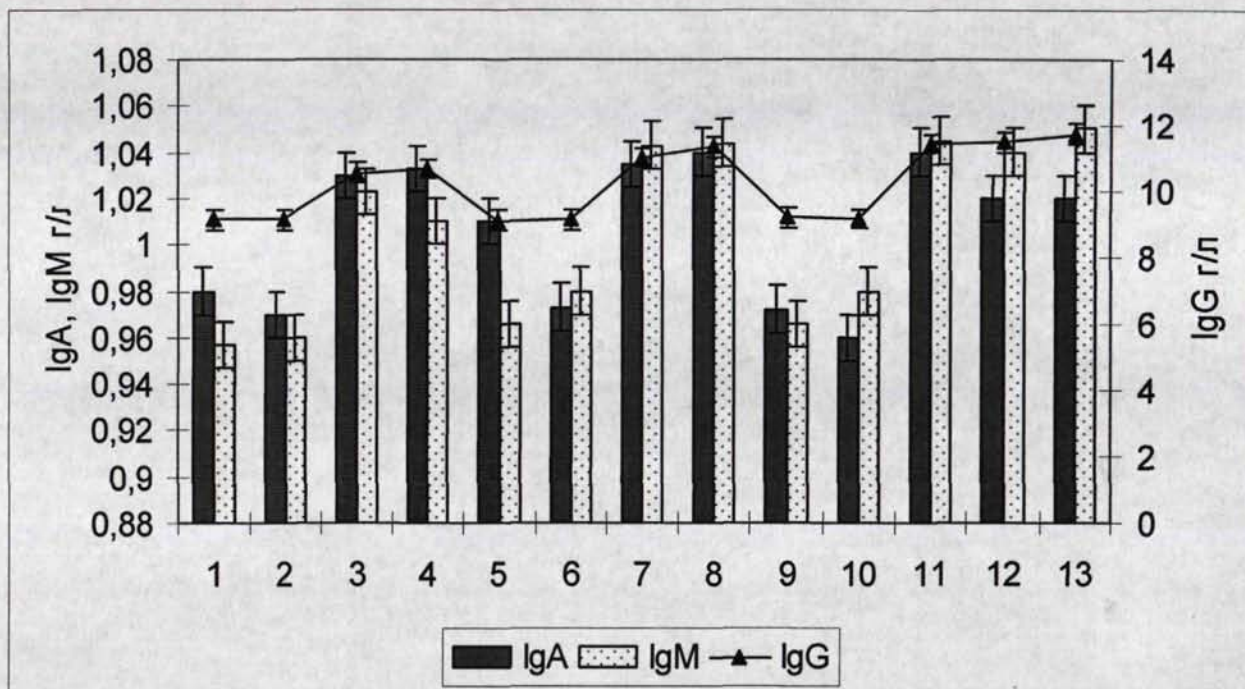


Рис. 20. Динамика уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммунокоррекции.

Кроме того, существенных различий в уровне иммуноглобулинов сыворотки крови в динамике лечения, по сравнению с традиционной терапией установлено не было (рис. 20).

При этом на фоне лечения отмечалась достоверная положительная динамика в отношении исходно сниженных (на 10-20%) концентраций IgG, IgM, IgA, sIgA в вагинальных смывах, более выраженная на фоне топической иммунокоррекции (рис. 21).

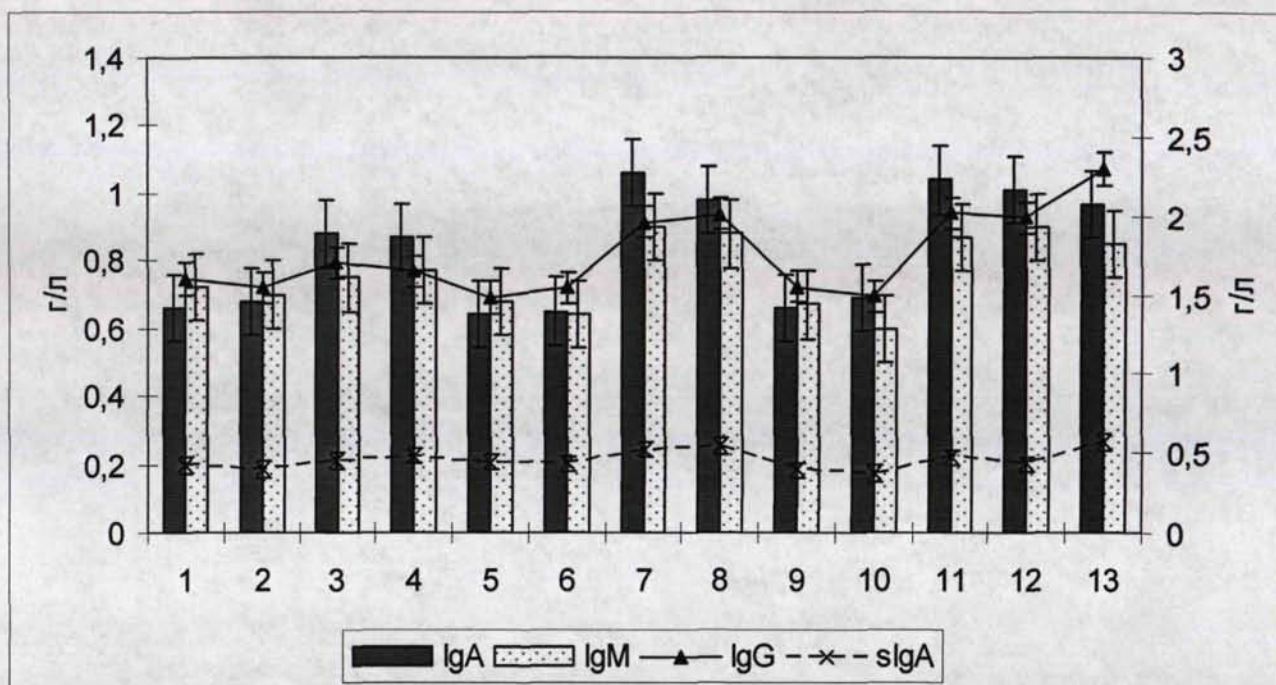


Рис. 21. Динамика уровня иммуноглобулинов в вагинальных смывах-больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ при использовании топической иммунокоррекции.

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таким образом, полученные данные показали выраженное положительное влияние топической иммунокоррекции на восстановление иммунологической реактивности женщин с кандидозным вульвовагинитом, приводящее к значительному улучшению, а в ряде случаев к нормализации показателей врождённого и адаптивного иммунитета.

Анализ результатов проведённых исследований позволяет сделать заключение о перспективности использования в программах комплексного лечения генитального кандидоза на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза локальной иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия значительно возросла актуальность проблемы охраны репродуктивного здоровья, профилактики и лечения гинекологических заболеваний, среди которых инфекционно-воспалительные процессы органов малого таза являются самой распространенной патологией. В её структуре вульвовагиниты составляют по данным ряда авторов в различные возрастные периоды 45-75%, а кандидозные поражения нижних отделов генитального тракта становятся одной из наиболее частых причин обращения женщин за специализированной амбулаторной медицинской помощью [3, 22, 25, 69, 87, 90, 93, 151, 160, 194, 195].

В мире ежегодно регистрируется более двух миллионов случаев заболеваемости вульвовагинальным кандидозом. При этом особую актуальность рассматриваемой проблеме придаёт достаточно высокая частота хронизации (до 25% случаев) и последующего рецидивирующего течения микотической инфекции, что значительно снижает качество жизни женщин и может осложнять течение беременности [3, 85, 86, 93, 119, 141, 147, 156].

Устойчивость нормальной вагинальной микрофлоры нарушается под воздействием факторов эндогенного и экзогенного происхождения, что приводит к развитию дисбиозов и активации латентной инфекции [2, 14, 24, 147, 166, 207].

В последние годы показано, что важную роль в хронизации микотической инфекции генитального тракта играет нарушение факторов врождённого и адаптивного иммунитета [44, 68, 88, 89, 101, 158, 213, 214, 215].

Изучению роли дисфункций адаптивного иммунитета у больных с кандидозным вульвовагинитом посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов. Вместе с тем, несмотря на то, что в литературе накапливается все больше данных о роли врождённых иммунных механизмов в регуляции гомеостаза слизистых генитального тракта, их значение в патогенезе вульвовагинального кандидоза, протекающего в форме моно- и микст-инфекции изучено недостаточно и остается дискуссионным.

На сегодняшний день в арсенале специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения генитального кандидоза, имеется широкий спектр препаратов для антимикотической терапии [22, 26, 44, 47, 56, 81, 82, 92, 103, 122, 153]. Однако недостаточная эффективность лечения, даже при назначении системных антимикотиков и значительная частота рецидивов (20-25%) в течение 6 месяцев после курса терапии требует изыскания новых подходов к ведению больных с кандидозными вульвовагинитами.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показана возможность применения комплексов иммунорегуляторных пептидов для ускорения санации и репаративных процессов в поврежденных тканях [5, 8, 33, 36, 47, 51, 67, 72, 75, 97, 114].

Одним из перспективных подходов к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации, в том числе генитального тракта является местное использование препаратов, в том числе и иммуномодуляторов [5, 9, 43, 48, 49, 99].

Локальный способ введения препаратов в очаг воспаления обеспечивает создание их высокой концентрации в зоне повреждения, запуск каскадной активации клеток-эффекторов, участвующих в воспалительных и репаративных процессах [5, 9, 35, 36, 43, 49].

В связи с этим приобретает актуальность разработка комплексного патогенетически обоснованного подхода к лечению кандидозных вульвовагинитов с включением в программы терапии локальной иммунокоррекции.

Учитывая изложенное, целью работы явилась оптимизация лечения больных кандидозными вульвовагинитами на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза путем топического применения препаратов иммунорегуляторных пептидов.

В связи с этим нами ставились задачи по исследованию особенностей нарушений факторов врождённого и адаптивного иммунитета при кандидозном вульвовагините на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Учитывая важную роль противомикробных пептидов среди факторов врожденного иммунитета в процессах активации клеток иммунной системы и репарации тканей, а также их прямое антимикробное действие [35, 38, 49, 145, 193, 247, 250, 251], нами были изучены особенности системной и локальной продукции катионного антимикробного пептида кателицидина у женщин ВВК.

Изучение уровня кателицидина LL37 в вагинальном секрете и сыворотке крови больных генитальным кандидозом на фоне хронических ВЗОМТ показало значительное снижение его концентрации, как в сыворотке, так и в вагинальном содержимом (рис. 1), выраженность которого сочеталась с неблагоприятным течением патологического процесса. При этом у больных хроническими ВЗОМТ при отсутствии клинико-лабораторных признаков вульвовагинита уровень изучаемого противомикробного пептида был выше. Следует отметить более выраженное снижение продукции LL37 при монокаандидозном вульвовагините (рис. 1), чем при микст-форме инфекции на фоне хронических ВЗОМТ, что, вероятно, может быть обусловлено различными сигнальными путями активации продукции противомикробных пептидов под действием патогенов.

С учетом важной роли паттерн-распознающих рецепторов в активации и реализации врожденного иммунного ответа на микробные патогены [10, 37, 49, 113, 133, 140, 190], нами была изучена экспрессия моноклеарами периферической крови и клетками вагинального смыва TLR2-рецепторов, обладающих наиболее широким спектром специфичности и распознающих компоненты грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибковый зимозан [10, 49, 80, 131, 140, 170, 233, 241].

Результаты проведенных исследований показали, что у всех женщин с генитальным кандидозом, как при моно-, так и микст-форме инфекции, определялся более высокий уровень экспрессии TLR2 клетками вагинального секрета, по сравнению со здоровыми донорами, а также больными ВЗОМТ (рис. 2). Вместе с тем, наряду с повышенными фоновыми показателями экс-

прессии TLR2 мононуклеарами крови большинства больных (68,6%), у 14,6% пациентов регистрировался низкий уровень экспрессии TLR2, у 16,8% - значения числа клеток, соответствующие показателям здоровых лиц. При этом показатели экспрессии TLR2 были выше на клетках вагинального смыва (в среднем на 15-30%), что, вероятно, связано с повышенной концентрацией микробных ассоциаций в генитальном тракте. Следует отметить, что у больных с непрерывно рецидивирующим течением ВВК регистрировались более высокие показатели количества TLR2+ клеток (85-88%).

Известно, что при активации TLR2 запускается сигнальный каскад, приводящий к выработке воспалительных цитокинов, хемокинов и др. регуляторных молекул [35, 49, 105, 120]. Результаты проведенных исследований показали, что, уровень воспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в вагинальном секрете и сыворотке крови был достоверно ниже у больных на фоне кандидозного вульвовагинита (рис. 3-4), чем при хронических ВЗОМТ без кандидозной вульвоинфекции, и выше, чем у здоровых женщин.. При этом ИЛ-8 ни в одном из случаев (как у больных, так и у здоровых женщин) в сыворотке крови не определялся, и уровень его был повышен только в вагинальном смыве (рис. 3-4), статистически более значимо у женщин с ВВК.

Следует отметить, что при анализе индивидуальных показателей «нулевые» значения ИЛ-8 в вагинальных смывах встречались у 12% обследованных больных генитальным кандидозом, ИЛ-1 β – у 7%, ФНО- α – у 11% и ИЛ-6 – у 17%, соответственно. Кроме того, получены данные о снижении на фоне кандидозного вульвовагинита в биологических жидкостях уровня ИФН- γ и значительном повышении концентрации ИЛ-10, что может свидетельствовать о нарушении функциональной активности CD3+CD4+лимфоцитов и «шифте» в сторону Th2. При этом у больных с моно- и микст- формами кандидозного вульвовагинита на фоне ВЗОМТ не было выявлено статистически значимых различий в продукции плеiotропного иммуносупрессорного цитокина ТФР- β 1, синтезируемого регуляторными Т-

лимфоцитами, и повышение уровня которого имело место у большинства женщин (рис. 3-6).

Помимо анализа концентраций цитокинов в биологических жидкостях у больных с исследуемой патологией проводилась оценка частоты выявляемости цитокинов, как дополнительного прогностического критерия цитокинопосредованности патологии и тяжести ее течения [34, 94, 104]. Установлено, что в вагинальных смывах при моно- и микст-формах кандидозной инфекции на фоне хронических ВЗОМТ наиболее часто выявлялся ИЛ-10 и рецепторный антагонист ИЛ-1, а значительное повышением их уровня сочеталось с неблагоприятным течением локального воспалительного процесса генитального тракта (рецидивы ВВК до 7-10 раз в год, низкая эффективность антимикотиков).

При анализе корреляционных соотношений между показателями цитокинового статуса наиболее прочные взаимосвязи были установлены в отношении ИФН- γ и ИЛ-10; ИФН- γ и ИЛ-1Ra; ИЛ-8 и ТФР- β 1 ($r=-0,96$; $r=-0,92$; $r=0,91$; $p>95\%$).

Как известно, оксид азота обладает выраженным регуляторным и цитотоксическим действием на различные клетки-мишени, и в том числе проявляет кандидостатическую активность [12, 13, 32, 50, 192, 236]. Изучение концентрации NO в сыворотке крови и вагинальных смывах больных вульвовагинальным кандидозом (рис. 7) на фоне хронических ВЗОМТ показало, что фоновый уровень метаболитов NO в сыворотке крови женщин с генитальным кандидозом были значительно выше, чем у здоровых лиц ($3,3\pm 0,4$ мкмоль/л), но достоверно не различались с данными больных хроническими ВЗОМТ без кандидозной вульвоинфекции ($5,7\pm 0,6$ и $5,4\pm 0,3$ мкмоль/л, соответственно). При этом уровень интравагинального NO был значительно ниже у женщин с кандидозным вульвовагинитом на фоне ВЗОМТ, чем при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза не-кандидозной этиологии, что, вероятно, обусловлено повышенной «востребованностью» NO для элиминации мико-патогенов, а также возможным ингибирующим действием

ИЛ-10, что согласуется с полученными данными об обратной корреляционной зависимости между уровнями продукции ИЛ-10 и NO. При сравнении концентраций метаболитов оксида азота в вагинальных смывах больных с моно- и микст-формами кандидозного вульвовагинита статистически значимых различий установлено не было (рис. 7).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важной роли компонентов системного и локального антиинфекционного иммунитета в формировании иммунной дисфункции при кандидозном вульвовагините на фоне хронических ВЗОМТ, что обосновывает возможность их определения в качестве маркёров тяжести течения данной патологии.

Учитывая ранее полученные данные о прямом антибактериальном действии препаратов гетерологичных иммунорегуляторных пептидов миелопид и суперлимф [34, 97], представляло интерес изучить возможные антимикотические эффекты этих препаратов. Проведённые *in vitro* экспериментальные исследования выявили прямое антикандидозное действие миелопида и суперлимфа (рис. 8). При этом не было установлено статистически значимых различий в степени задержки роста *C. albicans* в зоне нанесения суперлимфа в дозах 5, 10 и 15 мкг/мл, а также по сравнению с миелопидом (контроль - физиологический раствор «0 баллов»). В отношении музейных штаммов *C. albicans* антимикробное действие суперлимфа было менее выражено (средний балл $0,98 \pm 0,3$ при дозе 15 мкг/мл), чем миелопида (балл $3,62 \pm 0,4$ при дозе 750 мкг/мл).

Учитывая полученные результаты, а также данные литературы о целесообразности применения локальной иммунокоррекции при воспалительных гинекологических заболеваниях, нами была изучена клиническая эффективность топического использования препаратов миелопид и суперлимф в комплексном лечении женщин с вульвагинальным кандидозом на фоне хронических ВЗОМТ.

Топическая иммунокоррекция препаратом миелопид использована в комплексном лечении 56 пациенток (II - основная группа) среднего возраста

34,6±0,8 лет, ТИ препаратом суперлимф – у 54 женщин (III – основная группа; средний возраст 34,9±0,7 лет). Контрольную (I группу) составили 57 больных (среднего возраста 33,5±1,2 лет), получавших традиционную терапию. В каждой из трех групп были выделены подгруппы: А – больные с кандидозной моноинфекцией и В – со смешанной кандидо-бактериальной инфекцией (микст-форма). Среди больных первой группы в 11 случае регистрировался монокандидоз (А подгруппа), у 46 женщин – микст-форма кандидозного вульвовагинита (В подгруппа); во II группе – у 12 и 44 больных, в III – у 10 и 44 пациенток, соответственно.

Группы были сопоставимы по возрасту и характеру патологического процесса, распределение в них было случайным.

Кандидозный вульвовагинит на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза протекал в форме микст-инфекции у 80,2% женщин и характеризовался малосимптомным «стертым» течением у 77,25% женщин из общего числа больных. На основании данных анамнеза, проведенного анализа экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, особенностей репродуктивной функций пациенток, было установлено, что у 90,4% из них имелись существенные факторы риска для развития иммунной дисфункции.

Топическая иммунокоррекция у больных основной группы проводилась препаратом миелопид, который вводили трансвагинально в концентрации 300 мкг/мл с экспозицией 30 минут 1 раз в сутки в течение 7 дней. Препарат суперлимф назначали в виде интравагинальных суппозиторий (25 мкг) ежедневно в течение 7 дней.

Традиционное лечение проводилось всем женщинам и включало общую и местную антикандидозную и симптоматическую терапию. В качестве системного антимикотика использовали флуконазол в дозе 150 мг однократно, местно – «Кандид» в виде вагинальных таблеток 500 мг (1 раз в день, однократно).

Динамику клинических симптомов и эффективность лечения оценивали в 4-х балльной системе по разработанным нами критериям (табл. 2-3). При этом учитывали: характер выделений из половых путей, наличие зуда и жжения в области гениталий, диспареунии, дизурических расстройств, перигенитального дерматита, состояние слизистых оболочек вульвы, влагалища и наружного мочеиспускательного канала, эктоцервикса, наличие творожистых выделений и беловатых налетов на стенках влагалища и эктоцервикса, данные бактериоскопического и бактериологического исследований, показателей локального иммунитета слизистых влагалища.

Совокупная оценка кандидозного вульвовагинита на фоне ВЗОМТ в 35-48 баллов соответствовала высокой степени активности локального воспалительного процесса; в 20-34 – умеренной; в 19-5 баллов – незначительной.

Анализ результатов топического применения препаратов иммунорегуляторных пептидов (миелопид и суперлимф) в комплексном лечении женщин вульвовагинальным кандидозом на фоне хронических ВЗОМТ выявил его более выраженную клиническую эффективность, чем при традиционном лечении (рис. 9). Уже на 3 сутки терапии отмечалась существенная разница в течение воспалительного процесса: у женщин, получавших топическую иммунокоррекцию с препаратом суперлимф, - снижение общего балла с 37,9 до 21,8 баллов в подгруппе А и с 36,5 до 18,5 баллов в подгруппе В, с препаратом миелопид – с 37,8 до $20,2 \pm 0,5$ и с 35,8 до 24,5 баллов. У пациенток контрольной группы балл оставался более высоким: 28,4 в подгруппе А и 27,2 балла в подгруппе В. К 5 суткам топической иммунокоррекции у всех пациенток указанные выше симптомы значительно регрессировали и достигали значений нормы у большинства женщин (90,9%) к моменту окончания лечения. У больных первой группы положительная динамика клинических проявлений по сумме баллов была менее выражена. Кроме того, следует отметить, что повышенный суммарный балл выраженности патологического процесса после лечения наблюдался у 10,5% женщин I группы; 5,4% - II;

3,7% III групп, соответственно, и, в основном был обусловлен сохранением нарушенных показателей уровня цитокинов (ИЛ-10, ИФН- γ и ИЛ-1Ra), оксида азота и кателицидина LL37 в вагинальных смывах пациенток на фоне обострения хронического сальпингоофорита.

Следует отметить, что нормоценоз сразу после лечения регистрировался у 7 пациенток I A и 31 - I B групп (66,7%), 10 и 34 - II A и B (78,6%), у 8 и 37 женщин III A и III B групп (83,3%), соответственно. Через 6 месяцев нормоценоз влагалища сохранялся у 52,6%, 71,4% и 70,3% больных исследуемых групп, соответственно.

Культуральное исследование влагалищного отделяемого после лечения выявило единичный рост колоний *C. albicans* у 1 больной I A группы, у 7 женщин I B группы и лишь у 2 пациенток подгруппы II B и 1 женщины III B группы.

Применение предложенных схем лечения с включением локальной иммунотерапии позволило снизить в 1,4-2 раза частоту рецидивов кандидозного вульвовагинита с уменьшением количества курсов антимикотической терапии с $1,8 \pm 0,4$ эпизодов у пациентов контрольной группы до $0,2 \pm 0,03$ – во второй группе и до $0,31 \pm 0,1$ в третьей группе.

В последние годы современный алгоритм диагностики различных патологических состояний предполагает как выполнение традиционных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, так и оценку качества жизни пациента [78].

Для анализа качества жизни пациенток нами был использован модифицированный вариант анкеты, разработанной в НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН и включающий оценку 5 основных категорий качества жизни женщин (показатели физического, психического статуса, социального, сексуального и ролевого функционирования) (табл. 1).

Изучение качества жизни пациенток до лечения показало, что у всех больных ВВК на фоне хронических ВЗОМТ на момент поступления регистрировалось снижение интегрального показателя качества жизни, по сравне-

нию со здоровыми женщинами, обследование которых проводилось для определения нормы качества жизни (рис. 10).

Диспансерное наблюдение за больными в течение 10-12 месяцев показало, (рис. 10), что применение традиционного лечения приводило к улучшению качества жизни у 43,9% пациенток, а предложенного лечения – у 66,1% больных второй и 66,7% - третьей группы. Суммарный балл качества жизни пациенток основных групп уменьшился с 65-70 баллов до 39-42 баллов и приближался к показателям здоровых женщин ($38,2 \pm 2,8$ баллов). Вместе с тем, интегральный показатель качества жизни у пациенток в контрольной группе оставался более высоким и составил $51,2 \pm 3,5$ баллов.

Эффективность включения локальной иммунотерапии препаратами миелопид и суперлимф в комплексное лечение женщин с вульвовагинальным кандидозом на фоне ВЗОМТ иллюстрирована выписками из историй болезни и результатами анкетирования пациенток в отдаленный период наблюдения.

Клиническая эффективность локальной иммунокоррекции у большинства больных сочеталась с улучшением показателей системного и местного иммунитета (рис. 14-21; табл. 4, 5). Так, у всех больных основной второй и третьей групп после лечения наблюдалось улучшение показателей локального и системного цитокинового статуса и продукции оксида азота с их нормализацией у 68-76% женщин. Вместе с тем, после курса традиционной терапии уровни цитокинов достоверно изменялись, однако, значений нормы в вагинальном смыве и сыворотке крови достигали лишь у 17,5% и 34,8% больных.

На фоне лечения происходило снижение исходно повышенных показателей экспрессии TLR2 рецепторов мононуклеарами крови и клетками вагинального смыва, повышение уровня продукции кателицидина LL37 (рис. 15).

Из данных, представленных в Главе 4, следует, что полная нормализация числа CD3+, CD4+, CD8+ и CD19+ лимфоцитов наблюдалась у 76,8% и 75,9% больных второй и третьей основных групп и только у 45,6% - кон-

трольной группы. Это сочеталось с усилением экспрессии лимфоцитами HLA-DR и CD25 маркеров, более выраженной у женщин основных групп (табл. 4, 5).

Достоверная положительная динамика после ТИ отмечалась также в отношении исходно сниженных (на 10-20%) концентраций IgG, IgM, IgA, sIgA в вагинальных смывах. В сыворотке крови нарушений уровня иммуноглобулинов на фоне кандидозной инфекции установлено не было у 91,6% женщин (рис. 20,21).

Таким образом, проведённые исследования показали, что включение топической иммунокоррекции препаратами иммунорегуляторных пептидов в программы комплексного лечения больных кандидозными вульвовагинитами на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза ускоряет купирование локального воспалительного процесса и восстановление колонизационной резистентности генитального тракта, снижает частоту рецидивов заболевания и способствует повышению качества жизни более, чем у 65% женщин.

ВЫВОДЫ.

1. Иммунный статус женщин с кандидозным вульвовагинитом на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза характеризуется уменьшением в периферической крови количества CD4+, CD8+, CD19+, CD25+, CD71+ и HLA-DR+ лимфоцитов, повышением CD95+ клеток; дисбалансом продукции воспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ТФР- β_1), антимикробного пептида LL37/hCAP18, оксида азота, экспрессии TLR2 мононуклеарами крови и клетками вагинального смыва.
2. Снижение в вагинальном смыве и сыворотке крови уровней антимикробного пептида LL-37, ИФН- γ и оксида азота (в вагинальном смыве), повышение концентрации ИЛ-10 и рецепторного антагониста ИЛ-1, гиперэкспрессия TLR2 мононуклеарами крови и клетками вагинального смыва являются критериями неблагоприятного течения генитального кандидоза (при моно- и микст-формах инфекции) на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.
3. Установлена *in vitro* антикандидозная активность препаратов миелопид и суперлимф в отношении музейных штаммов и клинических изолятов *C. albicans*.
4. Локальная иммунокоррекция препаратами иммунорегуляторных пептидов (миелопид или суперлимф) повышает эффективность традиционного лечения хронических кандидозных вульвовагинитов на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза: ускоряет купирование локального воспалительного процесса и восстановление колонизационной резистентности генитального тракта, снижает частоту рецидивов заболевания и способствует повышению качества жизни у 66,1-66,7% женщин.
5. Установлена более высокая клиническая эффективность топического использования препарата суперлимф в комплексном лечении микст-формы кандидозного вульвовагинита на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, миелопида – при монокандидозной инфекции.

6. Топическое применение в комплексном лечении хронических кандидозных вульвовагинитов на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза препаратов миелопид или суперлимф приводит у большинства больных к восстановлению исходно нарушенных показателей врождённого и адаптивного иммунитета: числа CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD71⁺, HLA-DR⁺, CD95⁺ лимфоцитов, концентрации в сыворотке крови и вагинальном смыве воспалительных и иммуносупрессорных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1Ra, ТФР- β_1), кателицидина LL37/hCAP18, оксида азота, уровня IgG, IgM, IgA, sIgA в ВС, а также экспрессии TLR2 МНК и клетками вагинального содержимого.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном лечении генитального кандидоза на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с целью ускорения купирования вульвовагинита рекомендуется локальное введение препарата миелопид в концентрации 300 мкг/мл с экспозицией 30 минут 1 раз в сутки в течение 7 дней или препарата суперлимф в виде интравaginaльных суппозиторов ежедневно в течение 7 дней.

2. В лечении больных хроническими кандидозными вульвовагинитами на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза целесообразно использовать разработанную шкалу балльной оценки выраженности воспалительного процесса генитального тракта, а также прогностические критерии по определению неблагоприятного течения кандидозных вульвовагинитов, протекающих в виде моно- и микст-инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анцупова, В.С. Эффективность локальной иммунокоррекции в комплексном лечении спаечных процессов органов малого таза: автореф. дис. ... канд.мед.наук / В.С. Анцупова. - Курск, 2006. – 22 с.
2. Багирова, Н.С. Дрожжеподобные грибы: идентификация и резистентность к противогрибковым препаратам в онкогематологическом стационаре / Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. - т.3, № 6. – С. 123-126.
3. Байрамова, Г.Р. Кандидозная инфекция в акушерстве и гинекологии / Г.Р. Байрамова, В.Н. Прилепская // Provisorum. – 2002. -№1. – С. 20–21.
4. Баранов, В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинкоморфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореф. дис. ...док.мед.наук / В.Н. Баранов. - Челябинск, 2002. – 42 с.
5. Баранова, В.В. Топическая цитокиноterapia в комплексном лечении эндометритов: автореф. дис. ... канд.мед.наук / В.В. Баранова. - Курск, 2003. – 22 С.
6. Варюшина, Е.А. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина - 1 β . Повышение продукции провоспалительных цитокинов в очаге воспаления под влиянием интерлейкина - 1 β / Е.А. Варюшина, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2000. - №4. – С. 45-48.
7. Галавит. Клиническое использование и механизмы действия / Под ред. А.А. Подколзина, Т.И. Гришиной. – М.: Внешторгиздат, 2002. – 98 С.
8. Ганковская, Л.В. Имуноцитокны: регуляция функций макрофагов, локальная иммунокоррекция: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л.В. Ганковская. - М., 1993. – 40 С.
9. Ганковская, Л.В. Локальная цитокиноterapia: от механизма в клинику / Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук // Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 62.

10. Ганковская, О.А. Роль Toll-подобных рецепторов и дефензинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин / О.А. Ганковская, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2008. – №1. – С. 46-50.
11. Гейро, О.А. Клинико-лабораторная характеристика генитального кандидоза у беременных женщин: автореф. дис. ... канд.мед.наук / О.А. Гейро. – Санкт-Петербург, 2007. – 22 с.
12. Голиков, П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. – М., 2004. – 315 С.
13. Голиков, П.П. Продукция оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови человека в норме и при сосудистой патологии / П.П. Голиков, В.Л. Леменев, Н.Ю. Николаев // Гематология и трансфузиология. – 2003. – Т.48, № 2. – С. 28-32.
14. Гомберг, М.А. Алгоритмы диагностики и лечения наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем / М.А. Гомберг, А.М. Соловьев // Трудный пациент.- 2003. – Т.2, №5. – С. 11-16.
15. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике /А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев// Цитокины и воспаление.- 2003. – Т.2, №3. – С. 20-36.
16. Долгина, Е.Н. Рецепторная (цитокин-опосредованная) и нерецепторная (лазер-индуцированная) активация эффекторных функций фагоцитов: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / Е.Н. Долгина. – М., 2001. – 21 с.
17. Ефимова, М.Р. Общая теория статистики: учеб. /М.Р. Ефимова, Е.В. Петрова, В.Н. Румянцева. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ИНФРА, 1999. – 416 с.
18. Жданов, А.В. Локальная экспрессия генов цитокинов в придатках матки и эндометрии женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки /А.В. Жданов, М.П. Давыдова, Д.Ф. Курбанова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т.135, №2. – С. 201-204.
19. Жданов, А.В. Экспрессия генов цитокинов мононуклеарными клетками крови женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков мат-

- ки /А.В. Жданов, Л.Ю. Сосулина, Д.Ф. Курбанова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002.- Т. 134, №11. - С. 555-559.
20. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика /Зайцев В.М., Лифляндский В.Г. – СПб: Издательство СПб Гос. мед. академ., 2000. – 299 С.
21. Иммунокорригирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы: практическое пособие / Под. ред. Э.К. Айламазяна. – СПб, 2007. – 56 С.
22. Касабулатов, Н.М. Вагинальный кандидоз / Н.М. Касабулатов // Русский медицинский журнал. – 2003. – т.11, № 17(189). - С.985 - 989.
23. Кетлинский, С.А. Цитокины и их антагонисты: теория и практика /С.А. Кетлинский, А.М. Ищенко // Медицинская иммунология. – 1999. – Т.1, №3-4. – С. 16.
24. Кисина, В.И. Зависимость клинической картины кандидозного вульвовагинита от видового состава грибов *Candida* и эффективность флуконазола при лечении первичной и рецидивирующей кандидоинфекции /В.И. Кисина, Ж.В. Степанова, М.А. Мирзабекова // Гинекология. – 2000. - т.2, № 6. - С.193 -195.
25. Кисина, В.И. Первичный и рецидивирующий кандидозный вульвовагинит / В.И. Кисина // Гинекология. – 2003. - № 5. - С.185 -189.
26. Кисина, В.И. Клинико-диагностические аспекты и лечение вагинальных инфекций /В.И. Кисина // CONSILIUM medicum. – 2004. – т. 6, № 3. - С. 202 -204.
27. Кира, К.Ф. Бактериальный вагиноз / К.Ф. Кира. – СПб.: Наука. - 2001. – С. 50-55.
28. Клиническая иммунология /под ред. А.В. Караулова. - М., Медицинское информационное агентство, 1999. - 604 С.
29. Клинические аспекты применения иммуномодулятора полиоксидония: пособие для врачей / под ред. Б.В. Пинегина. – М.: ГНЦ Институт иммунологии МЗ РФ - 2002. – 24 С.

30. Князева, С.Г. Коррекция нарушений системного и локального иммунитета у больных хроническими воспалительными заболеваниями женской половой сферы в условиях применения лапароскопии: автореф. дис. ... канд.мед.наук /С.Г. Князева. - Курск, 2003. – 22 С.
31. Ковальчук, Л.В. Иммунокоррекция цитокинами /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, В.А. Левченко // Вестник РГМУ. – 2002. - №3. – С. 6-12.
32. Ковальчук, Л.В. Механизмы цитокин-опосредованной активации фагоцитов /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Г.И. Клебанов [и др.]. – International J. Immunoreabilitation, 1997. - №11 – С. 36.
33. Ковальчук, Л.В. Опыт клинического применения комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Е.Н. Долгина [и др.] //Аллергология и иммунопатология. Материалы 2 Всемирного Конгресса по иммунопатологии и аллергии. – Т.5, №3. - С. 43.
34. Ковальчук, Л.В. Система цитокинов: учебное пособие /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рубакова. - М., 2000.
35. Ковальчук, Л.В. Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, А.Ф. Мороз //Аллергология и иммунопатология. - 2003. – Т.4, №2. - С. 20-26.
36. Ковальчук, Л.В. Противостафилококковое действие комплекса природных цитокинов /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, А.Ф. Мороз // Журнал микробиологии. - 2004. –№1. - С. 55-59.
37. Ковальчук, Л.В. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке TOLL-подобных рецепторов человека /Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, А.С. Варивода // Иммунология. - 2008. –№4. - С. 223-227.
38. Кокряков, В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения / В.Н. Кокряков. – СПб.: Наука. - 1999. – С. 29-32.
39. Кокряков, В.Н. Очерки о врождённом иммунитете /В.Н. Кокряков. – СПб.: Наука. - 2006. – 261 С.

40. Коломойцева, Т. Н. Клинико-микробиологические варианты вагинального кандидоза. Новые подходы к терапии : авторефер. дис.... канд.мед.наук / Т.Н. Коломойцева. - Пермь, 2004. - 24 с.
41. Коненков, В.И. Комплексная оценка уровня СопА-индуцированной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови здоровых лиц / В.И. Коненков, В.В. Авдошина, И.Г. Ракова [и др.]// Медицинская иммунология. – 2006. – Т.8. - № 4. – С. 517-522.
42. Коршунов, В.М. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин, Б.А. Ефимов. – Москва. - 1999. – 80 С.
43. Крестинин, С.В. Комплексная оценка эффективности топической иммунотерапии у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки: авторефер. дис.... канд.мед.наук / В.О. Крестинин. – Курск, 2003. – 22 с.
44. Кулаков, В.И. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии /В.И. Кулаков, Б.Л. Гуртовой, А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2004. - № 1. – С. 3–6.
45. Левкович, М.А. Иммунопатогенетические механизмы угрозы прерывания беременности: автореф. дис. ... докт.мед.наук / М.А.Левкович. - Ростов-на-Дону, 2009. – 44 с.
46. Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний /Сборник научных статей. – М. – 2005. – 236 С.
47. Липова, Е.В. Урогенитальный кандидоз: диагностика и лечение /Е.В. Липова, Э.А. Баткаев // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – т. 7, № 2. – С. 73–74.
48. Локтева, И.А. Коррекция иммунофаном и суперлимфом нарушений функции фагоцитов у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в условиях применения лапароскопии: автореф. дис. ... канд.мед.наук / И.А. Локтева. - Курск, 2003. – 22 С.

49. Макаров, О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врождённый иммунитет / О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская и др.. – М.: «ГЭОТАР-Медиа» - 2007. – 176 с.
50. Малышева, Е.В. Внутриклеточный и внеклеточный NO дифференциально модулирует стресс-ответ и апоптоз в макрофагах, подвергнутых воздействию биологических или физических факторов /Е.В. Малышева, С.В. Круглов, В.А. Назаров [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143. - № 6. – С. 614-618.
51. Манько, В.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы / В.М. Манько, Р.В. Петров, Р.М. Хаитов// Иммунология. – 2002. - Т.23, №3. – С. 132-137.
52. Маянский, А. Н. Клинические аспекты фагоцитоза /А.Н. Маянский, О.И. Пикуза. – Казань: «Магариф», 1993. – 192 с.
53. Маянский, А. Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей / А. Н. Маянский. – Новосибирск, 1997. - 249 с.
54. Медведева, И.Н. Использование иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии при лечении больных хроническим сальпингоофоритом: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / И.Н. Медведева. - Курск, 2002. – 25 с.
55. Метельская, В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови /В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова// Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. - №6. – С. 15–18.
56. Мирзабалаева, А.К. Основные принципы лечения хронического кандидоза гениталий у женщин /А.К. Мирзабалаева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1994. - №2. - С. 20 - 22.
57. Мирзабалаева, А.К. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин: современные подходы к лечению/ А.К. Мирзабалаева // Гинекология. – 2005. - №4. – С. 28-31.
58. Назарочкина, О.В. Клинико-диагностическое значение некоторых железосодержащих белков острой фазы и интерлейкина-10 при вирусных ме-

- нингитах у детей: автореф. дис. ... канд.мед.наук /О.В. Назарочкина. - Курск, 2003. – 22 с.
59. Наумкина, Е.В. Мониторинг микробиоценоза влагалища в системе эпидемиологического надзора при инфекционно-воспалительных заболеваниях половой сферы: автореф. дис. ... д.м.н. /Е.В. Наумкина. - Омск, 2009. – 42 с.
60. Нестерова, И.В. Современные представления о роли системы нейтрофильных гранулоцитов /И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова// Russian Journal of Immunology. – 1999. – Vol. 4, №1. – С. 22-29.
61. Низаева, А.Р. Комплексная терапия хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с применением иммунокоррекции: автореф. дис...канд. мед. наук / А.Р. Низаева. - Уфа, 2007. – 22 с.
62. Никанкина, Л.В. Особенности цитокин - зависимой регуляции кислородного метаболизма фагоцитов: автореф. дис...канд. мед. наук /Л.В. Никанкина. - Москва, 2001. – 22 с.
63. Никонов, А.П. Вульвовагинальная инфекция / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова // Трудный пациент.- 2005. – Т.3, №5. – С. 11-17.
64. Пауков, В.С. Иммунопатология и морфология хронического воспаления /В.С. Пауков, В.К. Гостищев, Н.Г. Ермакова // Архив Патологии. – 1996. – С. 28-30.
65. Петров, Р.В. Иммунология. - М., 1982. – 287 С.
66. Петров, Р.В. Иммунофармакологические подходы к оценке иммуномодуляторов /Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.Н. Чередеев // Иммуномодуляторы. – М., 1987. – С. 3-25.
67. Профилактика перинатальной патологии при инфекционно-воспалительных заболеваниях гениталий у беременных: пособие для врачей / под ред. В.И. Краснопольского. – М., 2004. – 20 с.
68. Прилепская, В. Н. Вагинальный кандидоз / В.Н. Прилепская, А. С. Анкирская, Г. Р. Байрамова.- М.- 1997, 260 с.

69. Прилепская, В.Н. Современное представление о вагинальном кандидозе / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Репродуктивное здоровье женщин. – 2002. - №1. – С. 56-60.
70. Прилепская, В.Н. Вульвовагинальный кандидоз – современные пути решения проблемы / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Трудный пациент. – 2006. - №9(4). – С. 33-37.
71. Применение тимогена в клинической практике /под ред. В.С. Смирнов, А.Е. Сосюкин. – СПб. – 2003. – 75 С.
72. Прогностические критерии и алгоритм интерферонкорректирующей терапии при вирусных и бактериальных инфекциях у беременных и новорожденных: методические рекомендации / под ред. В.И. Краснопольского. – М.: МОНИАГ, 2000. – 18 с.
73. Профилактика перинатальной патологии при инфекционно-воспалительных заболеваниях гениталий у беременных: пособие для врачей / под ред. В.И. Краснопольского. – М., 2004. – 20 С.
74. Пучков, К.В. Популяционный состав и функциональная активность иммунокомпетентных клеток у женщин с опухолевидными образованиями яичников в процессе комплексного хирургического лечения / К.В. Пучков, В.В. Иванов, А.А.Тюрина; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян // Новые технологии в гинекологии. – Москва: «Пантори», 2003. – С. 89-90.
75. Пынзарь, М. А. Опыт клинического применения иммуномодулятора ликопида у больных с бактериальным вагинозом / М. А. Пынзарь, Л. А. Агикова, Г. Н. Минкина // Иммунология. – 1998. - №5. – С. 63-64
76. Работникова, Г.И. Особенности диагностики, клинического течения и иммунотерапия хламидиоза при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза: автореф. дис. ... канд.мед.наук / Г.И. Работникова. - Курск, 2003. – 22 С.
77. Ребро, Н.А. Использование озонотерапии в комплексном лечении больных с сальпингоофоритом: автореф. дис. ... канд.мед.наук / Н.А. Ребро. - Курск, 2003. – 22 С.

78. Ререкин, И.А. Современные технологии в лечении больных с неотложными состояниями в гинекологии: автореф. дис. ... д.м.н. / И.А. Ререкин. – Москва, 2006. – 41 С.
79. Ройт, А. Иммунология: [пер. с англ.] / А. Ройт [и др.]. - М.: Мир, 2000. – 592 С.
80. Романовская, В.В. Прогностическое значение компонентов врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и NBD1) у беременных с высоким риском реализации внутриутробной инфекции: автореф. дис. ... к.м.н. / В.В. Романовская. - Москва, 2008. – 22 С.
81. Романовская, Т.А. Доказательные и реальные подходы к лечению вульвовагинального кандидоза / Т.А. Романовская // Успехи медицинской микологии. – 2002. – т.2. – С. 131-132.
82. Романовская, Т.А. Хронический вагинальный кандидоз: новые возможности терапии / Т.А. Романовская, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология.. – 2005. – №1. – С. 1-4.
83. Савичева, А.М. Микробиологическая диагностика инфекций, передаваемых половым путем / А.М. Савичева // CONSILICUM medicum. – 2007. – т. 9, №6. – С. 18-27.
84. Самсыгин, С.А. Иммунокоррекция и иммунореабилитация больных с вторичным иммунодефицитным состоянием / С.А. Самсыгин // Детская хирургия. – 2000. - №2. – С. 35-44.
85. Сергеев, А.Ю. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – Москва: «Триада-Х», 2000. – 440 С.
86. Сергеев, А.Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – Москва: «Триада-Х», 2001. – 440 С.
87. Сергеев, А.Ю. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез / А.Ю. Сергеев, О.Л. Иванов, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. - №2. – С. 99-108.

88. Сергеев, А.Ю. Иммунитет при кандидозе / А.Ю. Сергеев //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 1999. - №1. – С. 81-86.
89. Сергеев, А.Ю. Иммунитет при кандидозе и подходы к иммунокоррекции / А.Ю. Сергеев, С.А. Бурова //Антибиотики и химиотерапия. – 2000. - №12. – С. 30-31.
90. Сергеев, Ю.В. Современные подходы к диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза / Ю.В. Сергеев, А.Ю. Сергеев //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. - №2. – С. 78-86.
91. Сергеев, Ю.В. Фармакотерапия микозов / Ю.В. Сергеев, Б.И. Шпигель, А.Ю. Сергеев. – Москва: «Медицина для всех», 2000. – 200 С.
92. Сидорова, И.С. Принципы лечения воспалительных заболеваний внутренних половых органов / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова // Акушерство и гинекология. – 2007. - №4. – С. 65-68.
93. Сидорова, И.С. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова // Акушерство и гинекология. – 2005. - №2. – С. 7-9.
94. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, №2. – С. 16-21.
95. Синельникова, Е.Ю. Спонтанная продукция цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-1RA, ИЛ-4, ФНО-а нейтрофильными гранулоцитами здоровых доноров / Е.Ю. Синельникова // Аллергология и иммунология. - 2004. – Т. 5, №1. – С. 31.
96. Славянская, Т.А. Роль цитокинов в иммунопатологии / Т.А. Славянская, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунопатология. – 2005.- Т. 5, №3. - С. 42.
97. Снимщикова, И.А. Иммунопатологическая и клиническая характеристика эффективности локальной иммунокоррекции при некоторых гнойно – воспалительных заболеваниях: автореф. дис. ... д.м.н. (14.00.36) / И.А. Снимщикова. - Курск, 2001. – 42 С.

98. Спиридонова, Н.В. Оптимизация терапии вагинальных дисбиозов / Н.В. Спиридонова, Е.А. Махлина, М.Е. Шляпников //Лечащий врач. – 2008. - №10. – С. 13-18.
99. Суперлимф в комплексном лечении заболеваний урогенитального тракта / под ред. Л.В. Ковальчука. – М., 2003. – 44 с.
100. Сухих, Г.Т. Соотношение Th1 и Th2 лимфоцитов в периферической крови и уровни провоспалительных цитокинов в лохиях родильниц с эндометритом /Г.Т. Сухих, Н.М. Касабулатов, Л.В. Ванько [и др.]// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140. - № 12. – С. 622-624.
101. Сухих, Г.Т. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. - № Приложение. - С. 17-24.
102. Ткаченко, Л.В. Практические аспекты лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза / Л.В. Ткаченко Н.Д. Углова, Н.И. Свиридова // Трудный пациент. – 2007. - №9. – С. 135-138.
103. Ткаченко, Л.В. Эффективные схемы лечения острого и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита / Л.В. Ткаченко, Н.Д. Углова, С.И. Жукова // РМЖ. – 2003. - №11. – С. 11-16.
104. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 С.
105. Тотолян, А.А. Место цитокинов в лабораторной диагностике иммунопатологических состояний / А.А. Тотолян // Лаборатория. – 1999. - №1. – С. 20-22.
106. Точиева, М.Х. Цитокиновый статус женщин с невынашиванием беременности при наличии генитального кандидоза: автореф. дис. ... к.м.н. / М.Х. Точиева. - Москва, 2007. – 24 с.
107. Федосеева, В.Н. Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях / В.Н. Федосеева, Г.В. Порядин, Л.В. Ковальчук. – М.: Промедэк, 1993. – 320 С.

108. Фрейдлин, И.С. Дигностическая и прогностическая значимость иммуноциткиновых тестов / И.С. Фрейдлин // Аллергология и клиническая иммунология. – 1994. - №1. – С. 58-63.
109. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы. III-IV / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян . - С.Петербург: Наука, 2001.
110. Фримель, М. Иммунологические методы /М. Фримель – М.: Медицина, 1980. – 340 с.
111. Хаитов, Р. М. Иммунология /Р. М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. - М., 2000.
112. Хаитов, Р. М. Физиология иммунной системы /Р. М. Хаитов. - М.: VINITI, 2005. – 376 с.
113. Хаитов, Р. М. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете /Р. М. Хаитов, М.В. Пашенков, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2009. - №1. – С. 66-74.
114. Ханферян, Р.А. Клинико-иммунологическая эффективность лечения рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза с системным и местным применением Генферона / Р.А. Ханферян, И.О. Боровиков, М.Р. Щербань // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. - №3. – С. 2-15.
115. Черешнев, В.А. Иммунология воспаления. Роль цитокинов /В.А. Черешнев, Е.Ю.Гусев. - Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3, №3 – С. 361-368.
116. Черешнев, В.А. Иммунофизиология /В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Клитин. – Екатеринбург, 2002.
117. Яглов, В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза в практике врача-гинеколога /В.В. Яглов, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2004. – т.9, №3. – С.18-21.
118. Ярилин, А.А. Основы иммунологии /А.А. Ярилин. – М.: «Медицина», 1999. – 607 С.

119. Agatensi, L. Vaginopathic and proteolytic *Candida* species in outpatients attending a gynaecology clinic / L. Agatensi, F. Franchi, F. Mondello // *Journal Clinical Pathology* - 1991. - № 44 (10). - P. 826-830.
120. Aggarwal, B. Cytokines from clone to clinic / B. Aggarwal, E. Pocsik // *Archive Biochemistry and Biophysics*. – 2000. – Vol.292. – P. 335-345.
121. Andersson, E. Isolation of human cationic antimicrobial protein-18 from seminal plasma and its association with prostasomes / E. Andersson, J. Malm, O. E. Sorensen // *Human Reproduction*. – 2002. - Vol.17. – P. 2529–2534.
122. Arzeni, D. Prevalence and antifungal susceptibility of vaginal yeasts in outpatients attending a gynecological center in Ancona, Italy./ D. Arzeni, M. Del Poeta, O.Simonetti, A .Offidani.// *European Journal Epidemiology* . - 1997. - N 13 (4).- P. 447-50.
123. Auger, P. Microbial flora associated with *Candida albicans* vulvovaginitis./ P .Auger, J. Joly. // *Obstet Gynecology* . -1980. - N 55 (3).-P. 397-401.
124. Bacon, K. Chemokines in disease models and Pathogenesis / K. Bacon, J. Oppenheim // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 1998. – Vol.9. – P. 167-173.
125. Baker, H.M. Lactoferrin and iron: structural and dynamic aspects of binding and release / H.M. Baker, E.N. Baker // *Biometals*. – 2004. - Vol.17. – P. 209-216.
126. Ballieuh, R.E. Immune Regulation in man // *Otoimmunology* / Ed. J.E. Veldman, 1987. – P. 9–14.
127. Barbone, F. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis./ F. Barbone, H. Austin, W. C. Louv, W.J. Alexander.// *American Journal Obstet. Gynecology*. - 1990. - Vol.163. – P. 104-514.
128. Barlow, P. G. The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system / P. G. Barlow, Y. Li, T. S. Wilkinson // *Journal Leukocital Biology*. - 2006.- Vol.80. – P. 509-520.

129. Barousse, M. M. Growth inhibition of *Candida albicans* by human vaginal epithelial cells / M. M Barousse, C. Steele, K. Dunlap, T. Espinosa // *Infection Diseases*. - 2001. - Vol. 184 - P. 1489-1493.
130. Barousse, M. Vaginal yeast colonization, prevalence of vaginitis, and associated local immunity in adolescents / M. Barousse, B. J. Van Der Pol, D. Fortenberry. // *Sex. Transm. Infections* - 2004. - Vol. 80. - P. 48-53.
131. Barton, G. M. Control of adaptive immune responses by Toll-like receptors./ G. M. Barton, R. Medzhitov // *Current opinion Immunology* - 2002. - Vol. 14. - P. 380-383.
132. Bellamy, C.O.C. Cell death in health disease: the biology and regulation of apoptosis / C.O.C. Bellamy, R.D.G. Malcomso, D.J. Harrison // *Seminar Cancer Biology*. - 1995. - Vol.6, №1. - P. 3.
133. Bellocchio, S. The contribution of the Toll-like/IL-1 receptor superfamily to innate and adaptive immunity to fungal pathogens in vivo / S. Bellocchio, C. Montagnoli, S. Bozza // *Journal Immunology*. - 2004. - Vol. 172 - P. 3059-3069.
134. Bernardis, F. Phenotypic and Functional Characterization of Vaginal Dendritic Cells in a Rat Model of *Candida albicans* Vaginitis/ F. Bernardis, R. Lucciarini, M. Boccanera // *Infection Immunology*. - 2006. - Vol. 74 - P. 4282-4294.
135. Bernardis, F. Local anticandidal immune responses in a rat model of vaginal infection by and protection against *Candida albicans*/ F. Bernardis, G. Santoni, M. Boccanera // *Infection Immunology*. - 2000 - Vol. 68 - P. 3297-3304.
136. Bernardis, F. Protective role of antimannan and anti-aspartyl proteinase antibodies in an experimental model of *Candida albicans* vaginitis in rats/ F. Bernardis, M. Boccanera, D. Adriani // *Infection Immunology*. - 1997 - Vol. 65 - P. 3399-3405.
137. Bertholf, M.E. Colonization of *Candida albicans* in vagina, rectum, and mouth / M.E. Bertholf, M.J. Stafford // *Journal Fam Practic*. - 1983. - Vol.16 - P. 919-24
138. Bisschop, M.P. The growth-promoting activity of vaginal fluid for *Candida albicans* (and the problem of enhanced susceptibility to vaginal candidosis) / M.P.

Bisschop, J.M. Merkus, J. Van Cutsem // *European Journal Obstet Gynecology Reproduction Biology*. -1985. - Vol.20 - P. 107-112.

139. Black, C. A. Acute neutropenia decreases inflammation associated with murine vaginal candidiasis but has no effect on the course of infection./ C. A. Black, F. M. Eysers, A. Russell // *Infection Immunology*. - 1998. - Vol. 66 – P. 1273-1275.

140. Blander, J. M. Regulation of phagosome maturation by signals from Toll-like receptors / J. M. Blander, R. Medzhitov // *Science* – 2004 - Vol. 304 – P. 1014-1018.

141. Blaschke-Hellmessen, R. Vertical transmission of *Candida* and its consequences/ R. Blaschke-Hellmessen // *Mycoses*. -1998 - Vol. 41. - P. 11-16

142. Boeke, A.J. A comparison of yield from cervix versus vagina for culturing *Candida albicans* and *Trichomonas vaginalis*. / A.J. Boeke, J.H. Dekker, P.G. Peerbooms // *Genitourin Medicine* . - 1993. - Vol. 69 (1). - P. 41-43.

143. Bohler, K. Immunohistochemical study of in vivo and in vitro IgA coating of candida species in vulvovaginal candidiasis/ K. Bohler, H. Klade, C. Poitschek // *Genitourin Medicine* . - 1994. - Vol. 70 (3). - P. 182-186.

144. Bowdish, D. J. Dancok Impact of LL-37 on anti-infective immunity J. Leukoc/ D. J. Bowdish, Y. E. Davidson, K. Lee Lau, // *Biology*. - 2005 - Vol. 77(4). – P. 451 - 459.

145. Bowdish, D.J. Immunomodulatory Activities of Small Host Defense Peptides Antimicrob/ D. J. Bowdish, M. G. Davidson // *Agents Chemotherapy*. – 2005. - Vol. 49(5). – P. 1727 - 1732.

146. Bridle, K.R. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis /K.R. Bridle// *Lancet*. – 2003. - Vol. 361. – P. 669–673.

147. Burns, D.N. Vaginal colonization or infection with *Candida albicans* in human immunodeficiency virus-infected women during pregnancy and during the postpartum period. Women and Infants Transmission Study Group / D.N. Burns,

- R.Tuomala, B.H. Chang // *Clinical Infection Diseases*. - 1997. - Vol. 24(2). - P. 201-210.
148. Buck, C.B. Human alpha-defensins block papillomavirus infection/ C.B. Buck, P.M. Day, C.D. Thompson // *Proc Natl Acad Science*. - USA 2006. - Vol. 103. - P. 1516-21.
149. Bykov, V.L. Histopathology of human vaginal candidosis / V.L. Bykov // *Mycoses*. - 1992. - N 35 (3-4). - P. 77-82.
150. Cambi, A. Dendritic Cell Interaction with *Candida albicans* Critically Depends on N-Linked Mannan/ A. Cambi, M. G. Netea // *Journal Biological Chemistry*. - 2008. - Vol. 283 - P. 20590-20599.
151. Casanova, Roman G. Usefulness of fresh wet mount examination in the diagnosis of vaginal candidiasis/ Roman G. Casanova, L.E. Narcio Reyes, F.J. Ortiz Ibarra // *Gynecology obstet Mex*. - 1997. - N 65 - P. 87-91.
152. Cassone, A. Anticandidal Immunity and Vaginitis: Novel Opportunities for Immune Intervention / A. Cassone, F. De Bernardis, G. Santoni // *Infection Immunology*. - 2007. - Vol. 75(10). - P. 4675 - 4686.
153. Chandra, J. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. / J. Chandra, D. M. Kuhn, P. K. Mukherjee // *Journal bacteriology* - 2001. - Vol.183. - P. 5385-5394.
154. Chinen, T. *Candida albicans* suppresses nitric oxide (NO) production by interferon-gamma (IFN- γ) and lipopolysaccharide (LPS)-stimulated murine peritoneal macrophages / T. Chinen, M. H. Qureshi, Y. Koguchi // *Clinical experimental Immunology*. - 1999. - Vol. 115. - P. 491- 497.
155. Corrigan, E.M. Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis. / E.M. Corrigan, R.L. Clancy, M.L. Dunkley, F.M. Eysers // *Clinical experimental Immunology* - 1998. - N 111 (3). - P. 574-578.
156. Cotch, M.F. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group/ M.F. Cotch, S.L. Hillier, R.S. Gibbs // *American Journal obstet Gynecology*. -1998. - Vol. 178. - P. 374-380.

157. Demirezen, S. The Lactobacilli-Candida relationship in cervico-vaginal smears/ S. Demirezen // *Cent Eur J Public Health* – 2002 - Vol. 10. – P. 97–99.
158. Dirosa, R. Changes in various immunological parameters in patients with recurrent vaginal candidiasis/ R. Dirosa, A. Amoroso, G.M. Ferri// *Boll Ist Sieroter Milan* . - 1991. - N 70 (1-2).-P. 499-504.
159. Dorschner, R.A. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin antimicrobial peptides active against group A Streptococcus/ R.A. Dorschner, V.K. Pestonjamasp, S. Tamakuwala // *Journal Investigations dermatology*. – 2001. – Vol. 117. - Vol. 91-97.
160. Eckert, L.O. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm/ L.O. Eckert, S.E. Hawes, C.E. Stevens // *Obstet Gynecology*. - 1998. - Vol. 92 - P. 757-765.
161. Elitsur Y. Human vaginal mucosal immune system: characterization and function/ Y. Elitsur, S. Jackman, C. Neace // *General Diagnosis Pathology*. – 1998. - Vol. 143(5-6) – P. 271-277.
162. Fidel, P. L. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis/ P. L. Fidel, J. D. Sobel // *Clinical microbiology*. – 1996. - Rev. 9 – P. 335-348..
163. Fidel, P. L. History and new insights into host defence against vaginal candidiasis/ P. L. Fidel // *Trends Microbiology*. – 2004. – Vol. 12. – P. 220-227.
164. Fidel, P. L. Live intravaginal Candida challenge in humans reveals new hypotheses for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis / P. L. Fidel, M. Barousse, T. Espinosa // *Infection Immunology*. – 2004. – Vol. 72. – P. 2939-2946.
165. Fidel, P. L. Mice immunized by primary vaginal Candida albicans infection develop acquired vaginal mucosal immunity/ P. L. Fidel, M. E. Lynch, D. H. Conway // *Infection Immunology*. – 2005. - Vol. 63 - 547-553.
166. Fidel, P. L. Analysis of vaginal cell populations during experimental vaginal candidiasis/ P. L. Fidel, W. Luo, C. Steele // *Infection Immunology*. - 1999 – Vol.67 – P. 3135-3140.

167. Foxman B. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs/ B. Foxman, R. Barlow, H. D'Arcy // American Sex Transm Dis Assoc. – 2000. - Vol. 27. – P. 230–235.
168. Ganz, T. Antimicrobial polypeptides in host defense of the respiratory tract/ T. Ganz // Journal Clinic Investigation. – 2002. - Vol.109 – P. 693–697.
169. Ganz, Tomas. Antimicrobial polypeptides / Tomas Ganz // Journal of Leukocyte Biology. – 2004. - Vol.75. – P. 34-38.
170. Gantner, B. N. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2 J / B. N. Gantner, R. M. Simmons, S. J. Canavera // Experimental Medicine. - 2003. - Vol. 197 – P. 1107-1117.
171. Hancock, R. E. The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences/ R. E. Hancock, G. Diamond // Trends Microbiology. – 2000. - Vol.8. – P. 402–410.
172. Harder, J. Review: Human antimicrobial proteins effectors of innate immunity/J.Harder, R.Glaser, J.M.Schroder //Innate Immunity. - 2007. - Vol. 13(6). – P. 317 - 338.
173. Heilborn, J. D. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium/ J. D. Heilborn, M. F. Nilsson, A. Kratz // Journal Investigations Dermatolgy. – 2003. – Vol.120 – P. 379–389.
174. Howell, M.D. Interleukin-10 downregulates antimicrobial peptide expression in atopic dermatitis/ M.D. Howell , N. Novak , T. Bieber // Journal Investigations Dermatology. – 2005. - Vol.125. – P. 738-745.
175. Howell, M.D. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum/ M.D. Howell , A. Wollenberg , R.L. Gallo // Journal Allergy Clinical Immunology. - 2006 - Vol.117. – P. 836-841.
176. Huffnagle, G. B. Innate and adaptive determinants of host susceptibility to medically important fungi / G. B. Huffnagle, G. S. Deepe // Current opinion microbiology. – 2003. – Vol. 6. - P. 344-350.

177. Iimura, M. Cathelicidin mediates innate intestinal defense against colonization with epithelial adherent bacterial pathogens/ M. Iimura , R.L. Gallo , K. Hase // *Journal Immunology* – 2005. - Vol.174. – P. 4901-4907.
178. Ilyin, G. Comparative analysis of mouse hepcidin 1 and 2 genes: evidence for different patterns of expression and co-inducibility during iron overload /General Ilyin // *FEBS Lett.* - 2003. - Vol. 542. - P. 22–26.
179. Jacobsen, Mette D. Mixed *Candida albicans* strain populations in colonized and infected mucosal tissues/ Mette D. Jacobsen, Duncan Amanda D., Bain Judith, Johnson Elizabeth M. // *FEMS yeast research.* – 2008. – Vol. 8(8). – P. 1334-1338.
180. Jeavons, H. Prevention and treatment of vulvovaginal candidiasis using exogenous *Lactobacillus*/ H. Jeavons // *Journal obstet Gynecology Neonatal Nurseri.* – 2003. - Vol. 32 – P. 287–296.
181. Jenssen,P. Peptide Antimicrobial Agents/ P. Jenssen, R.E. Hancock.// *Clinical microbiology review.* – 2006. - Vol.19(3) - P. 491 - 511.
182. Jouault, T. *Candida albicans* phospholipomannan is sensed through Toll-like receptors/ T. Jouault, S. Ibata-Ombetta, O. Takeuchi // *Journal infection disease.* - 2003. - Vol.188. – P. 165-172.
183. Jyotsna, C. Interaction of *Candida albicans* with Adherent Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Increases C/ C .Jyotsna, S. Thomas // *Albicans Biofilm Formation and Results in Differential Expression of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines Infections and Immunity*, May 2007. - Vol. 75, No. 5 - P. 2612-2620.
184. Kim, H. S. Expression of genes encoding innate host defense molecules in normal human monocytes in response to *Candida albicans*/ H. S. Kim, E. H. Choi, J. Khan // *Infections Immunity.* - 2005. - Vol. 73. – P. 3714-3724.
185. Klebanoff, S.J. Myeloperoxidase: friend and foe / S.J. Klebanoff // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2005. - Vol. 77(5). – P. 598 - 625.
186. Koczulla, R. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18/ R. Koczulla, G. Von Degenfeld, C. Kupatt // *Journal Clinical Investigations.* – 2003. - Vol. 111. – P. 1665–1672.

187. Lehrer, R. I. Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defence/ R. I. Lehrer, T. Ganz // *Current opinion Immunology*. - 1999 - Vol. 11. – P. 23–27.
188. Lehrer, R. I. Cathelicidins: a family of endogenous antimicrobial peptides/ R. I. Lehrer, T. Ganz // *Current opinion hematology*. – 2002. - Vol. 9. – P. 18–22.
189. Levy, Ofer. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes / Ofer Levy // *Journal of Leukocyte Biology*. - 2004. - Vol. 76. – P. 909-925.
190. Liew, F. Y. O'Neill. Negative regulation of Toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat. Rev/ F. Y. Liew, E. K. Brint, L. A. O'Neill // Immunology*. - 2005. - Vol. 5. – P. 446-458.
191. Lopez-Garcia, B. Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection/ B. Lopez-Garcia, P.H. Lee, K. Yamasaki // *Journal Investigations dermatology*. – 2005. - Vol. 125. – P. 108-115.
192. Maciejewski, J.P. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro / J.P. Maciejewski, C. Selleri, T. Sato// *Journal clinic investigations*. - 1995. - Vol. 96. - P. 1085 -1092.
193. Margherita, Z. C. Multifunctional peptides of the innate immunity / Z. C. Margherita // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2004. - Vol. 75 - P. 39-48.
194. Mardh, P.A. Symptoms and signs in single and mixed genital infections/ P.A. Mardh K. Tchoudomirova, S. Elshibly // *Internacional Journal Gynecology Obstet* – 1999. - Vol. 63. – P. 145–152.
195. Means, T. K. Vertical transmission of *Candida* and its consequences/ T. K. Means, E. Mylonakis, E. Tampakakis // *Mycoses*. -1998. - Vol. 41. - P. 11-16.
196. Murakami, M. Cathelicidin anti-microbial peptide expression in sweat, an innate defense system for the skin / M. Murakami, T. Ohtake, R. A. Dorschner // *Journal Investigations dermatology* - 2002 - Vol. 119 – P. 1090-1095.
197. Mukhopadhyay, S., J. Herre, G. D. Brown, S. Gordon. The potential for Toll-like receptors to collaborate with other innate immune receptors/ S. Mukhopadhyay, J. Herre, G. D. Brown // *Immunology*. - 2004 - Vol. 112 – P. 521-530.

198. Nemeth, E. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein /E. Nemeth// *Blood*. - 2003. - Vol. 101. – P. 2461–2463.
199. Netea, M. G. Recognition of fungal pathogens by Toll-like receptors / M. G. Netea, C. Van Der Graaf, J. W. Van Der Meer // *Journal clinical microbiology infection diseases*. - 2004. - Vol. 23. – P. 672-676.
200. Netea, M. G. Role of the dual interaction of fungal pathogens with pattern recognition receptors in the activation and modulation of host defense/ M. G. Netea, J. W. Van der Meer, B. J. Kullberg. // *Clinical microbiological infections*. - 2006. - Vol. 12. - P. 404-409.
201. Niyonsaba, F. A cathelicidin family of human antibacterial peptide LL-37 induces mast cell chemotaxis / F. Niyonsaba, K. Iwabuchi, A. Someya // *Immunology*. - 2002 - Vol. 106. – P. 20–26.
202. Nizet, V. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection/ V. Nizet , T. Ohtake , X. Lauth // *Nature*. – 2001. - Vol. 414. – P. 454-457.
203. Nomanbhoy, F. Vaginal and oral epithelial cell anti-Candida activity/ F. Nomanbhoy, C. Steele, J. Yano // *Infections Immunology*. – 2002. - Vol. 70. – P. 7081-7088.
204. Ong, P. Y. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis/ P. Y. Ong, T. Ohtake, C. Brandt // *Nacional England journal medicine* – 2002. - Vol. 347 – P. 1151–1160.
205. Orsi, N. The antimicrobial activity of lactoferrin: current status and perspectives/ N. Orsi // *Biometals*. – 2004. - Vol. 17 – P. 189-1896.
206. Park, C.H. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / C.H. Park, E.V. Valore, A.J. Waring // *Journal biological chemistry* - 2001. - Vol.276. - P. 7806-7810.
207. Poulain, D. Candida albicans cell wall glycans, host receptors and responses: elements for a decisive crosstalk/ D. Poulain, T. Jouault // *Current opinion microbiology* - 2004. - Vol. 7. - P. 342-349.

208. Ramanathan, B. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity / B. Ramanathan, E. G. Davis, C. R. Ross // *Microbes Infections* – 2002. - Vol. 4. – P. 361-372.
209. Reid, G. Oral probiotics can resolve urogenital infections/ G. Reid, A. Bruce, N. Fraser // *FEMS Immunology Medical Microbiology*. – 2001. - Vol. 30 – P. 49–52.
210. Reichner, J.S. Molecular and metabolic evidence for the restricted expression of inducible nitric oxide synthase in healing wounds / J.S. Reichner, A.J. Meszaros, C.A. Louis // *American Journal of Pathology*. - 1999. - Vol. 154. - P. 1097-1104.
211. Risso, A. Leukocyte antimicrobial peptides: multifunctional effector molecules of innate immunity /A. Risso // *Journal of Leukocyte Biology*. - 2000. - Vol.68. - P. 785–92.
212. Roeder, A. Toll-like receptors as key mediators in innate antifungal immunity/ A. Roeder, C. J. Kirschning, R. A. Rupec // *Medical Mycology*. - 2004. - Vol. 42. – P. 485-498.
213. Romani, L. Immunity to *Candida albicans*: Th1, Th2 cells and beyond/ L. Romani // *Current opinion microbiology*. - 1999. - Vol. 2. – P. 363-367.
214. Romani, L. Immunity to fungal infections/ L. Romani // *National review Immunology*. - 2004. - Vol. 4. - P. 1-13.
215. Romani, L. Innate and adaptive immunity in *Candida albicans* infections and saprophytism/ L. Romani // *Journal leukocital biology*. - 2000. - Vol. 68. – P. 175-179.
216. Romani, L. The exploitation of distinct recognition receptors in dendritic cells determines the full range of host immune relationships with *Candida albicans*/ L. Romani, C. Montagnoli, S. Bozza // *Internacional Immunology*. - 2004 - Vol. 16. – P. 149-161.
217. Romani, L. Fungi, dendritic cells and receptors: a host perspective of fungal virulence/ L. Romani, F. Bistoni, P. Puccetti // *Trends Microbiology*. – 2002. - Vol. 10. – P. 508-514.

218. Romani, L. Adaptation of *Candida albicans* to the host environment: the role of morphogenesis in virulence and survival in mammalian hosts/ L. Romani, F. Bistoni, P. Puccetti // *Current opinion microbiology*. – 2003. - Vol. 6. – P. 338-343.
219. Romani, L. Controlling pathogenic inflammation to fungi/ L. Romani, P. Puccetti // *Experimental review anti infection therapy*. - 2007. - Vol. 5 – P. 1007-1017.
220. Sambri, V. Comparative in vitro activity of five cathelicidin-derived synthetic peptides against *Leptospira*, *Borrelia* and *Treponema pallidum*/V. Sambri, A. Marangoni, L. Giacani // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2002. - Vol. 50. – P. 895-902.
221. Schaubert, J. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli/ J. Schaubert, R.A. Dorschner, K. Yamasaki // *Immunology*. – 2006. - Vol. 118. – P. 509-519.
222. Scott, M. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses/ M. Scott, G. Davidson, D. J. Gold // *Journal Immunology*. – 2002. - Vol. 169. – P. 3883–3891.
223. Scott, M. Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system/ M. G. Scott, R. E. Hancock // *Critical review Immunology*. – 2000. - Vol. 20. – P. 407–431.
224. Sharma, J.B. Oral ketoconazole and miconazol vaginal pessary treatment for vaginal candidosis/ J.B. Sharma, K. Buckshee, N. Gulati // *Aust NZJ Obstet Gynaecology*. - 1991 - Vol. 31. – P. 276–278.
225. Shaykhiev, R. Interactions between epithelial cells and leukocytes in immunity and tissue homeostasis/ R. Shaykhiev, R. Bals // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2007. - Vol. 82. – P. 1-15.
226. Simon, L. *Candida albicans* Is Phagocytosed, Killed, and Processed for Antigen Presentation by Human Dendritic Cells/ L. Simon, A. Newman, A. Holly // *Infections and Immunity*. – 2001. - Vol. 69 - P. 6813-6822.

227. Sivasubramanian, Geetha. Refractory urinary tract and vulvovaginal infection caused by *Candida krusei*/ Geetha Sivasubramanian, Sobel J. D. // International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction. - 2009. - Vol.20(11). – P.1379-1381.
228. Sobel, J. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologie, diagnostic and therapeutic considerations / J. Sobel, S. Faro, R. Forse // American Journal Obstet. Gynecology. - 1998. - Vol. 178. - P. 203-211.
229. Soehnlein, O. A. Neutrophil secretion products pave the way for inflammatory monocytes / O. A. Soehnlein, A. Zernecke, E. E. Eriksson // Blood. - 2008. - Vol. 112(4). - P. 1461 - 1471.
230. Sørensen, Ole E. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3 / Ole E. Sørensen, Per Follin, Anders H. Johnsen // Blood. - 2001. - Vol. 97. - N 12. - P. 3951-3959.
231. Steele, C. Growth inhibition of *Candida* by human oral epithelial cells/ C. Steele, J. E. Leigh, R. K. Swoboda // Journal Infections Disease. – 2000. - Vol. 182. – P. 1479-1485.
232. Steinstraesser, L. Protegrin-1 enhances bacterial killing in thermally injured skin/ L. Steinstraesser, R.D. Klein, A. Aminlari // Critical Care Medicine. – 2001. - Vol. 29. – P. 1431-1437.
233. Stewart, R. Evolutionarily conserved recognition and innate immunity to fungal pathogens by the scavenger receptors SCARF1 and CD36/ R. Stewart, S. E. Pukkila-Worley, F. Hickman // Journal Experimental Medicine. - 2009 - Vol. 206(3). – P. 637 - 653.
234. Strus, M. Inhibitory activity of vaginal *Lactobacillus* bacteria on yeasts causing vulvovaginal candidiasis/ M. Strus, M. Brzywczy-Wloch, A. Kucharska // Medicine Dosw Mikrobiology. – 2005. - Vol. 57. – P. 7–17.
235. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity/ K. Takeda, S. Akira // International Immunology. - 2005. - Vol. 17. – P. 1-14.

236. Taylor, P. R. Macrophage receptors and immune recognition/ P. R. Taylor, L. Martinez-Pomares, M. Stacey // *Annual review Immunology*. - 2005. - Vol. 23. - P. 901-944.
237. Tomasinsig, L. Inducible expression of an antimicrobial peptide of the innate immunity in polymorphonuclear leukocytes/ L. Tomasinsig, M. Scocchi, C. Di Loreto // *Journal Leukocital biology*. - 2002. - Vol. 72. - P. 1003-1010.
238. Trinchieri, G. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defense/ G. Trinchieri, A. Sher // *National review Immunology*. - 2007. - Vol. 7. - P. 179-190.
239. Valenti, P. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. / P. Valenti, G. Antonini // *Cellular molecular life Science*. - 2005. - Vol.62. - P. 2576-87.
240. Van der Graaf, C.A. Candida-specific interferon-gamma deficiency and toll-like receptor polymorphisms in patients with chronic mucocutaneous candidiasis/ C.A. Van der Graaf, M.G. Netea, I.P. Drenth // *Neth. Journal Medicine*. - 2003 - Vol. 61(11). - P. 365-369.
241. Van der Graaf, C. A. Differential cytokine production and Toll-like receptor signaling pathways by *Candida albicans* blastoconidia and hyphae/ C. A. Van der Graaf, M. G. Netea, I. Verschueren // *Infections Immunology*. - 2005. - Vol. 73. - P. 7458-7464.
242. Van Enkevort, F. H. Increased susceptibility to systemic candidiasis in interleukin-6 deficient mice/ F. H. Van Enkevort, M. G. Netea, A. R. Hermus // *Medical Mycology*. - 1999. - Vol. 37. - P. 419-426.
243. Vasquez, A. Vaginal *Lactobacillus* flora of healthy Swedish women/ A. Vasquez, T. Jakobsson, S. Ahrne // *Journal Clinical Microbiology*. - 2002 - Vol. 40. - P. 2746-2749.
244. Vonk, A. G. Influence of endogenous pro-inflammatory cytokines on neutrophil-mediated damage of *Candida albicans* pseudohyphae, quantified in a modified tetrazolium dye assay/ A. G. Vonk, C. W. Wieland, M. Versteegen // *Medical Mycology*. - 2005. - Vol. 43. - P. 551-557.

245. Ward, P.P. Lactoferrin: role in iron homeostasis and host defense against microbial infection. / P.P. Ward, O.M. Conneely // *Biometals*. - 2004. - Vol. 17. - P. 203-208.
246. Wheeler, R. T. A drug-sensitive genetic network masks fungi from the immune system/ R. T. Wheeler, G. R. Fink // *PloS Pathogenesis*. – 2006. - Vol.2. – P. 35-39.
247. Yang, D. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity. / D. Yang, O. Chertov, J. Oppenheim // *Journal Cellular molecular life Science*. - 2001. - Vol. 58. - P. 978–989.
248. Zaiou, M. Cathelicidins, essential gene-encoded mammalian antibiotics. / M. Zaiou, R. L. Gallo // *Journal Molecular Medicine*. - 2002. - Vol. 80. - P. 549–561.
249. Zanetti, M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. / M. Zanetti // *Journal of Leukocyte Biology* - 2004. - Vol. 75. – P. 39-48.
250. Zasloff, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. / M. Zasloff // *Nature*. - 2002. - Vol. 415. - P. 389–395.
251. Zasloff, M. Antibiotic peptides as mediators of innate immunity /M. Zasloff // *Current opinions Immunology* - 1992. - №4. - P.3–7.
252. Zhou, X. and Bent SJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods/ X. Zhou, S.J. Bent // *Microbiology* - 2004 - Vol. 150. – P. 2565–2573.