

Сучасні аспекти рецидивуючого вульвовагінального кандидозу (Огляд літератури)

А.А. Суханова, Н.Я. Ратушняк

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз (РВБК) є поширеною проблемою сьогодення. Симптоми захворювання значно погіршують якість життя жінки. Клінічні ознаки вагінального кандидозу неспецифічні. Мікроскопія вагінальних виділень як найпоширеніший метод діагностики не завжди дає достатньо інформації.

Серед збудників кандидозу *Candida albicans* і *Candida non-albicans* мають різну поширеність у різних регіонах світу. Завдяки їх широкому застосуванню підвищується стійкість до протигрибкових препаратів. Факторами ризику РВБК є: антибіотикотерапія, імунodefіцитні стани, захворювання травного тракту, контрацептиви, кортикостероїди, гормональні порушення у жінок, алергійні захворювання. Останні дослідження свідчать про багатофакторну причину кандидозу, особливо на незбалансований склад вагінальної мікрофлори та генетичну схильність. Підвищується стійкість до протигрибкових препаратів, особливо до флуконазолу, який найчастіше використовують у клінічній практиці.

Роль імунорегуляторних механізмів виражається у зниженні активності імунітету в піхві. Повідомлялося про зміни в генах Toll-подібних рецепторів (TLR) у жінок із РВБК. Також інтерлексини можуть призвести до тривалого запального процесу в піхві. На сьогодні поліморфізм гена маннозозв'язуючого лектину у жінок з РВБК актуальна тема для досліджень. Перспективним напрямком досліджень є визначення маннозозв'язуючого лектину в діагностичних та терапевтичних цілях. Зростає науковий інтерес до вивчення цієї патології. У публікації описана діагностика РВБК, видовий склад збудника, фактори ризику, вплив гормонів та генетична схильність.

Ключові слова: рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз, *Candida*, маннозозв'язуючий лектин, гриби, вагінальний епітелій.

Сьогодні значно поширеними є інфекції, спричинені умовно-патогенною мікрофлорою, зокрема дріжджоподібними грибами роду *Candida* [1]. Гриби цього роду вважаються представниками нормальної мікробіоти. Зазвичай вони колонізують епітелій систем організму. Серед здорових жінок репродуктивного віку кандидоносійство визначається більше ніж у 60% випадків [2, 3]. Нормальна мікрофлора слизових оболонок статевих шляхів є перешкодою для інфекційних агентів, які можуть призвести до вагініту, цервіциту, циститу та ін. [4]. Представники роду *Candida*, які можуть бути частиною нормальної мікробіоти піхви, стають

патогенними, коли для цього під впливом зовнішніх або внутрішніх факторів у піхві жінки виникають сприятливі умови [5]. При зниженні імунного захисту організму можливе зростання адгезивних властивостей грибів з прикріпленням їх до клітин епітелію піхви, колонізацією слизової оболонки і розвитком запальної реакції [6].

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) є патологічним процесом, що призводить до зниження якості життя жінки. Це захворювання супроводжується ураженням слизової оболонки піхви та вульви внаслідок персистенції грибів роду *Candida* [7]. Найбільш часто із запальним процесом асоціюються наступні види: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* і *C. krusei* [8].

ВВК супроводжується характерними виділеннями зі статевих шляхів. За перебігом ВВК поділяють на гострий та рецидивуючий. Критерієм рецидивуючого вульвовагінального кандидозу (РВВК) є кількість загострень, які трапляються від 4 разів протягом 12 міс [9]. У дослідженнях відзначають зростання кількості захворювань рецидивуючого характеру [10]. Ф. Блостейн [11] та співавтори вказують на те, що РВВК трапляється у 14–28% жінок. Після успішного лікування попереднього епізоду у 50% пацієнток симптоми захворювання можуть повертатися за період від декількох днів до 3 міс. Деяко нижчий показник наводиться в іншій роботі, у якій діагностували рецидив у 28% пацієнток через 3 міс після лікування [12].

Отже, ВВК, а особливо РВВК, є актуальною складною проблемою сьогодення, а різні аспекти цієї проблеми заслуговують на детальний розгляд та врахування сучасних особливостей у клінічній практиці.

Клінічна картина кандидозу варіабельна, характерна симптоматика виникає тоді, коли *Candida* проникає в поверхневий епітелій слизової оболонки піхви і супроводжується запальним процесом.

Згідно з даними, опублікованими Т.Г. Романенко та співавторами [13], симптомами кандидозу були вагінальні виділення, свербіж, гіперемія та набряк. Рідше спостерігали диспаренурію та дизурію. У цьому самому дослідженні повідомляють про виявлення підвищення титрів концентрації кандид та зниження кількості лактобацил. Також у досліджуваних жінок виявляли супутню мікрофлору (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* та ін.). З іншого боку, О.В. Кравченко [10] повідомляла про те, що у 43,3% жінок, хворих на вагінальний кандидоз, не спостерігали патологічних виділень з піхви. У цьому дослідженні стверджували, що формування бактеріально-грибкових асоціацій призводить до менш виражених симптомів. Як наслідок, утруднена діагностика призводить до збільшення тривалості захворювання. Слід зазначити, що дані О.В. Кравченко [6] і Т.Г. Романенко та співавтори [13] узгоджуються в тому, що у жінок, хворих на вагінальний кандидоз, спостерігається підвищення кількості грибів роду *Candida* та зниження кількості лактобактерій.

А.О. Щерба та співавтори [4] приділяли особливу увагу психоемоційному стану жінок. У пацієнток з рецидивуючим вульвовагінітом, спричиненим кандидозно-герпетичними асоціаціями, спостерігали дратівливість, поганий сон, швидку втомлюваність, головний біль та інші симптоми психоемоційного напруження.

Діагностика РВВК

При лікуванні пацієнток з рецидивуючим ВВК важливе швидке і точне встановлення діагнозу, своєчасна ідентифікація різних штамів *Candida spp.* із залученням сучасних методів діагностики. Використання новітніх технологій може сприяти запобіганню нерационального використання протигрибкових препаратів.

Діагностика ВВК повинна бути комплексною. У клінічній практиці часто встановлюють хибний діагноз РВВК у тих випадках, коли це відбувається тільки на підставі клінічних ознак, які є неспецифічними. Тим паче, що РВВК характеризується меншою вираженістю клінічних симптомів, а саме: виділення зі статевих шляхів незначні, гіперемія та набряк спостерігаються не завжди. Здебільшого пацієнтку турбують періодично рецидивуючий свербіж у піхві та зони зовнішніх статевих органів [14].

Золотим діагностичним стандартом є мікроскопія вагінальних виділень у нативних або пофарбованих за Грамом препаратах. Мікроскопічний метод дозволяє визначити спори та псевдоміцелії грибів, який є характерною ознакою патогенності процесу й потребує ідентифікації збудника. При бактеріологічному дослідженні вагінальних виділень можливо визначити кількісну та якісну характеристику грибкової інфекції, її чутливість до антимікотичних препаратів, присутність інших умовно-патогенних бактерій. Окремо зазначають про необхідність визначення рН вагінального секрету. При кандидозі цей показник залишається в межах 4,0–4,5. Якщо рН вищий за 4,7, тоді слід розглядати питання про інші види інфекції.

Сьогодні, коли все частіше зустрічаються види *Candida non-albicans*, для встановлення точного діагнозу застосовують молекулярно-біологічні методи діагностики [15]. Полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі дозволяє виявити *Candida spp.* Але цей метод діагностики вважається додатковим, проводиться за показаннями і не є обов'язковим.

Також повідомляють про складність встановлення діагнозу на ВВК та РВВК через низьку чутливість та специфічність запропонованих методів. Мікроскопія та посів не дають остаточної відповіді. Автори вважають, що багато діагнозів на кандидоз були помилковими. Враховуючи, що протигрибкові препарати продаються без рецепта, жінки займаються самолікуванням, а це призводить до ще більших складнощів у встановленні діагнозу і, як наслідок, усвідомленні справжньої поширеності [11].

Видовий склад збудника

Збудників ВВК та РВВК поділяють на два види: *Candida albicans* та *Candida non-albicans*. Переважання *Candida albicans* в етіології ВВК є беззаперечним, але частота визначення представників *Candida non-albicans* – *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*,

Випадки *C. parapsilosis* в останні роки мають тенденцію до збільшення. Повідомляють про значні відмінності у поширенні видів *Candida* залежно від регіону. У близько 90% хворих на кандидоз жінок ідентифікували *Candida albicans* [16]. За іншими даними, поширеність *Candida albicans* була від 75–90%, на *Candida non-albicans* припадало 10–20%. Водночас у країнах Африки, Близького Сходу та Азії поширеність *Candida non-albicans* становить 33–50% [17].

Фактори ризику РВВК

До основних факторів розвитку кандидозу статевих шляхів належать:

- застосування антибіотиків,
- імунodefіцит,
- хронічні захворювання травного тракту,
- ендокринні захворювання,
- застосування цитостатиків,
- променева терапія,
- алергічні захворювання,

- порушення функції яєчників,
- застосування кортикостероїдів та контрацептивів [18].

Д. Розатті та співавтори [17] вважали, що ураження піхви кандидами є багатофакторним процесом, сприятливими чинниками для якого є, зокрема, незбалансований склад мікрофлори піхви та генетична схильність. Етіологічними чинниками РВБК ці самі автори вважають:

- зміну співвідношення лактобактерій, які продукують перекис водню (антимікробна активність якого пригнічує інвазію кандид) та синтезують молочну кислоту із глікогену (молочна кислота сприяє здоровому мікробіому піхви);
- фізіологічну або фармакологічну естрогенізацію організму.

Ключову роль у розвитку РВБК може відіграти етнічна приналежність і, як наслідок, генетична схильність, а також видовий склад збудника.

Повідомляють, що бластоспори *Candida* потрапляють у піхву з нижніх відділів травного тракту [16]. Було вивчено взаємозв'язок між мікробіомом травного тракту та сечостатевих органів – внаслідок реінфікування грибами *Candida* гострий запальний процес переходить у хронічний та зумовлює рецидиви у сечостатевої системі. Автори в таких випадках рекомендують проводити дослідження кишкової мікрофлори [19]. Проте Ф.К. Бейкер та співавтори [20] припускали, що джерелом *C. albicans* при РВБК є вологе середовище епітелію статевих шляхів.

Отже, недостатня гігієна статевих органів у жінок може бути фактором ризику ВБК. Дослідження в Індії продемонструвало, що вищу кількість випадків ВБК спостерігали у жінок з незадовільною гігієною. У дослідженні, що проводили в Ірані, дійшли висновку, що у 63% жінок з ВБК був низький рівень освіти, що пояснює незадовільну гігієну статевих органів [21].

Резистентність збудника до флуконазолу є одним із факторів виникнення РВБК. Після застосування флуконазолу для лікування РВБК протягом перших декількох років було задокументовано лише кілька випадків резистентності *C. albicans* до цього препарату. Сучасніші дослідження повідомляють, що 8 із 25 пацієнток мали низьку чутливість до флуконазолу. Враховуючи зазначене вище, застосовувати флуконазол, особливо для тривалої терапії, потрібно тільки після діагностичного підтвердження збудника. Також слід запобігати загальнодоступності антимікотичних препаратів [22].

Дискусійними на сьогодні визнані наступні фактори:

- вживання оральних контрацептивів (особливо при високій дозі естрогену),
- призначення естрогенів з лікувальною метою,
- використання внутрішньоматкових контрацептивів, сперміцидів та презервативів,
- порушення правил гігієни і сексуальної поведінки,
- особливості одягу [23].

Існує зв'язок між вагінальним кандидозом і використанням сперміцидів та презервативів. Припускають, що це обумовлено їхнім складником ноноксінол-9 (N9). N9 знерухоплює спермії і руйнує їхню мембрану. Водночас ця сполука впливає на інші віруси і бактерії, чим порушує мікробіоценоз піхви. *Lactobacillus*, які є одним з бар'єрів у статевих шляхах, також зазнають такої дії N9. *Candida* можуть метаболізувати N9, посилюючи таким чином адгезію епітелію піхви. Насамкінець, N9 порушує епітелій піхви, що призводить до подразнення статевих органів [21].

Внутрішньоматкові спіралі (ВМС) є поширеним методом контрацепції. Не існує спільної думки щодо впливу ВМС як сприятливого чинника ВБК чи РВБК. Проте

повідомляли про частіше використання ВМС у жінок при ВБК чи РВБК, ніж у здорових жінок. Також деякі дослідження виявили, що колонізація кандидою була вищою у жінок, які використовували ВМС. Опублікована інформація засвідчила, що *C. albicans* можуть утворювати біоплівки на ВМС. Ще більшу концентрацію дріжджів було виявлено на нитках спіралі. Отже, ВМС може слугувати резервуаром для дріжджів. Науковці дійшли висновку, що існує зв'язок між вагінальним кандидозом та терміном використання ВМС. Жінки, які використовували ВМС менше одного року, мали менший ризик розвитку ВБК, пов'язаного з пристроєм [21]. За результатами аналогічного дослідження, колонізація *Candida* була вдвічі вищою після 1–5 років використання ЛНГ-ВМС, що робить її менш рекомендованою для тривалого використання у пацієнок з рецидивуючим вульвовагінальним кандидозом або з ризиком його виникнення [24].

Деякі дослідження пропонують теорію про взаємозв'язок вагінального кандидозу та одягу. До РВБК більш схильні жінки, які були прихильницями тісного одягу та одягу, що погано пропускає повітря. Сприятливим фактором може бути білизна із синтетичних тканин, колготи. Зв'язок між одягом, білизною та кандидозом пояснюють місцевим підвищенням вологості й температури, алергічною реакцією та гіперчутливістю. Проте така інформація потребує уточнень, оскільки не всі автори виявили взаємозв'язок [21].

Вплив статевих гормонів на розвиток РВБК

Особливу увагу при РВБК приділяють гормональному статусу жінки. У хворих на РВБК спостерігали підвищення рівня естрадіолу у секреторну фазу, тоді як у здорових жінок концентрація естрадіолу знижувалась. Також відзначали підвищення концентрації прогестерону у хворих жінок порівняно зі здоровими у фазі проліферації. У середині менструального циклу концентрація прогестерону у хворих пацієнок була нижчою, ніж у здорових. Така тенденція спостерігалася під час секреторної фази. Ці зміни створюють сприятливі умови у піхві внаслідок порушення мікробіоценозу та накопичення вуглеводів, що спричинює розвиток РВБК. Отже, рекомендують співвідношення естрадіолу до прогестерону, що максимально виражене на 21-й день циклу [25]. Відомо, що колонізація мікроорганізмами посилюється після менархе та знижується в період постменопаузи, тобто за активного впливу естрогенів [16].

Естроген має здатність підтримувати вагінальну інфекцію *C. albicans*. Це пов'язано з тим фактом, що естроген сприяє накопиченню глікогену в клітинах слизової оболонки піхви, який є необхідним для грибів роду *Candida*. Цей гормон стимулює перехід із дріжджів до гіфальної форми. Водночас припускають, що прогестерон не має значного впливу на стійкість вагінальної інфекції. Естрогени, які входять до складу оральних контрацептивів, спричиняють розвиток ВБК та РВБК. Застосування цих препаратів збільшує адгезію *Candida* до вагінального епітелію. Це відбувається внаслідок стимуляції рецепторів гормонів збудника. Оральні контрацептиви впливають на імунні реакції і, як наслідок, знижується вагінальна резистентність до *Candida*. Насамперед це відбувається через зниження рівнів лактоферину та IgA та IgG [21]. Проте слід зазначити, що це стосується більшою мірою високодозованих комбінованих оральних контрацептивів. У сучасній гінекологічній практиці найчастіше призначаються низько- або ультранизкодозовані препарати, що значно зменшує ризики.

Генетична схильність до РВБК

Окрім гормонального статусу, причиною розвитку РВБК є порушення імунорегуляторних механізмів. Зокрема, порушення локальної імунної відповіді внаслідок зниження активності IgA, IgM та лізоциму у цервікальному секреті. Водночас спостерігали підвищення рівнів IgG та sIgA. Також при РВБК спостерігали імуносупресію Т-лімфоцитів, NK-клітин, зниження фагоцитозу, рівня циркулюючих імунних комплексів [26].

Бар'єром для інфекції є вроджена імунна система. За розпізнавання збудника відповідають імунні клітини, що зі свого боку посилює синтез прозапальних цитокінів. Toll-подібні рецептори (TLR) і рецептори лектину типу С розпізнають гриби через окремі елементи їхніх стінок [16]. Порушення у генах Toll-подібних рецепторів 2 (TLR2) часто зустрічали у жінок з РВБК [11]. У дослідженнях на мишах дійшли висновку, що вирішальним у захисті організму від кандидозу є вироблення та передача сигналів інтерферону-гамма та інтерлейкінів (IL-23, IL-17 та IL-22), що, ймовірно, відбувається і в людей [16]. Окремі дослідники відзначають важливість взаємодії IL-22, NLRP4 та IL-1Ra. Порушення цього взаємозв'язку, насамперед дефіциту IL-22, вважають фактором розвитку РВБК. На ранніх стадіях кандидозу NLRP6 стимулює синтез IL-18, що призводить до активації IL-22 та NLRP4, які знову-таки посилюють синтез IL-18 на пізніх етапах РВБК. Такий механізм може призводити до встановлення постійного позитивного зв'язку, який спричинює розвиток затяжного запального процесу [17].

А. Блостейн та співавтори [11] також зазначають генетичну схильність до РВБК. Насамперед йдеться про поліморфізм манозозв'язуючого лектину (MBL2), який є частиною вродженого імунітету. Недостатність активності MBL2 збільшує ризик РВБК у чотири рази. Дж. Собель та співавтори [16] також приділили особливу увагу манозозв'язуючому лектину. На думку дослідників, цей білок зв'язується з мікроорганізмами *Candida* і діє як опсонін – посилює фагоцитоз, що зменшує кількість збудника у статевих шляхах. Д. Розатті та співавтори [17] також повідомляли про поліморфізм гена (MBL2), який частіше спостерігали у пацієнток із РВБК, ніж у здорових жінок.

Причиною РВБК може бути гіперактивна імунна відповідь або неефективна імунна відповідь, що проявляється порушенням розпізнавання фрагментів мембрани кандид. Поліморфізм рецепторів поверхні епітеліальних клітин може мати шкідливий вплив на вироблення протигрибкових цитокінів в організмі хазяїна [27]. О. Бабула та співавтори [28] стверджують, що причиною РВБК є нездатність виробити стійку імунну реакцію організму проти кандид. У такому випадку посилення опсонізації до цих збудників відбувається за допомогою зміни рівнів MBL.

Існують суперечливі дані щодо зміни рівнів MBL у крові між РВБК та контролем. Певні дослідження вказують, що кількість MBL збільшується, в той час як інші зазначають, що кількість MBL знижується у жінок, хворих на РВБК [28–30]. З іншого боку, Н.М. Хаммад та співавтори [31] не знайшли статистичної вірогідності між показниками рівнів MBL у здорових та хворих на РВБК жінок. Рекомендують разом з дослідженням MBL у сироватці крові проводити дослідження генотипу гена MBL2. Такий підхід може дати більш детальну інформацію про процеси в організмі пацієнток. Перспективним видається лікування із застосуванням MBL у жінок з дефіцитом цього білка у сироватці крові при РВБК.

Повідомляють про різну концентрацію MBL при РВБК у виділеннях з піхви та у крові. О. Бабула та співавтори [28] досліджували вагінальні виділення і дійшли висновку, що при РВБК кількість MBL знижується порівняно з контролем. Е. Хеніч та співавтори [29] проводили дослідження MBL у крові жінок, хворих на РВБК. У висновках зазначають, що, на відміну від вагінальних виділень, у крові кількість MBL була вищою у жінок, хворих на РВБК, ніж у контрольній групі. Ці самі автори повідомляють, що складно точно визначити та стандартизувати MBL у вагінальному секреті, оскільки його склад змінюється залежно від менструального циклу.

Е. Хеніч та співавтори [29] повідомляли, що середня концентрація MBL у крові жінок за наявності РВБК, що використовували контрацептиви (гормоновмісна внутрішньоматкова спіраль або оральні контрацептиви), була вищою, ніж у жінок з РВБК без застосування гормональних контрацептивів. Це узгоджується з теорією, що інфекції статевих органів можуть посилюватися під дією естрогенів. Автори повідомляли, що після лікування кількість MBL у сироватці крові зменшувалась.

Підсумовуючи інформацію щодо манозозв'язуючого лектину, хочемо зазначити, що зміни концентрації MBL виявляли в основному у жінок із РВБК. У різних дослідженнях зустрічаються здорові жінки з підвищеними показниками цього білка, що не відповідали показникам контрольної групи, та хворі на РВБК, показники яких були нижчі або на рівні здорових жінок. Це пояснювали поліморфізмом гена MBL2, що відповідає за синтез цього білка [29].

Окремо науковці звертають увагу на ген NLRP3. Цей ген кодує запальні цитокіни IL-1, IL-18, поліморфізм цього гена часто зустрічали у пацієток за наявності РВБК [11].

Під час обстеження жінок виявлено, що мутація гена CLEC7A призводить до порушення функції цитокінів і, як наслідок, – розвитку рецидивуючих інфекцій слизових оболонок [32]. В експериментах, що були проведені на мишах, спостерігали посилення грибкового ураження у групі тварин з порушеннями рецепторів β -глюкану та дектину-1 [33, 34].

На підставі дослідження профілю цитокінів (IL-1Ra, IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-22, TNF- α ,) та Т-хелперів (Th-1, Th-2, Th-17) у крові жінок з РВБК повідомляють про надмірний синтез цитокінів. Така реакція організму є більш схожою на аутоімунний запальний процес, ніж на порушення функції імунітету, а саме Т-хелперів. На думку авторів, до РВБК призводить зростання активності IL-1 β та невідповідна реакція IL-1Ra. Такі висновки можуть сприяти пошуку нових схем лікування, які будуть спрямовані на зменшення запального процесу [35].

На підставі зазначених вище даних припускають, що схильність організму до РВБК пов'язана з генетичними факторами. Генетична схильність до РВБК також підтверджується даними про сімейний анамнез [35]. Дослідження на мишах та обстеження жінок свідчать про те, що при РВБК рідко спостерігали дефіцит імунної реакції на грибкових агентів, але поширеною була гіперзапальна реакція на колонізацію *Candida*. Ймовірно, причиною були генетичні фактори. У зв'язку з цим інвазію *Candida* не можна вважати основною причиною захворювання. Сучасні науковці, що активно досліджують РВБК, вважають за необхідне провести глибокий аналіз генетичних досліджень у поєднанні з глибоким аналізом імунологічних досліджень у пацієток з РВБК. Це дасть змогу зрозуміти роль вродженого та набутого імунітету у жінок з цією патологією [17].

Біоплівки грибів *Candida*

Характеристики вірулентності *C. albicans*, які сприяють реалізації її патогених властивостей, складаються зі здатності приєднуватися до епітеліальних клітин, переходу дріжджів у гіфи, секреції позаклітинних гідролітичних ферментів (протеїназ і фосфоліпаз), фенотипічної адаптивності й утворення біоплівки [36]. До утворення біоплівки, яка є важливим фактором вірулентності та забезпечує резистентність до терапії, схильна більшість грибів роду *Candida spp.* (90%). Результати досліджень свідчать, що така властивість більш виражена у представника *Candida non-albicans* – *C. tropicalis* порівняно з *C. albicans* [37].

До утворення біоплівки схильна більшість ізольованих мікроорганізмів виду *Candida*. Таку властивість мають біля 90% цих грибів. Важливо зазначити, що ізоляти з сильними адгезійними властивостями були виділені від пацієнтів з ВВК, тоді як від РВВК ізоляти мали слабші адгезійні властивості. Посилення адгезії також відбувається за рахунок синтезу фосфоліпази. Це ферменти, які пов'язані з інфекційними процесами, сприяють адгезії та інвазії при гострих і рецидивуючих вульвовагінітах. Синтез фосфоліпази виявлено у *C. albicans* та *C. guilliermondii*. В окремих ізолятів *C. glabrata* було виявлено такий же фактор вірулентності. Загалом ізоляти РВВК були менш вірулентними, ніж ізоляти ВВК, хоча здавалося, що мало б бути навпаки. Це ще раз доводить, що причина РВВК прихована у генетичній схильності організму хазяїна [38]. У випадках генетичної схильності до РВВК відбувається посилена колонізація піхви, яка супроводжується запаленням через сильну локальну імунну відповідь. Така реакція важко піддається контролю, і все, що залишається лікарів, – це призначення протигрибкових препаратів [16].

А. Свідсінкі та співавтори [39] уперше візуалізували гриби роду *Candida* у біоптатах з піхви. Результати цього дослідження суперечать загальноприйнятим уявленням про взаємодію збудника з вагінальним епітелієм, адже вони не виявили слідів утворення біоплівок у пацієнток з ВВК та РВВК. Автори також заявляють, що гриби *Candida* на поверхні епітелію були поодинокими і не прилягали до слизової оболонки піхви. З іншого боку, при вагінальному кандидозі помітні білі нашарування на епітелії піхви, які мають вигляд біоплівки. Автори стверджують, що ці білі нашарування насправді є глибоким запальним інфільтратом, а кандидозна інфекція зазвичай локалізувалася у вагінальному секреті.

ВИСНОВКИ

Рецидивуючий вульвовагінальний кандидоз (РВВК) залишається актуальним питанням у практиці акушера-гінеколога. На сьогодні є визначення усіх факторів ризику рецидивування процесу. За останні роки внаслідок розвитку методів виявлення та видової ідентифікації збудника спостерігають зацікавленість до вивчення цієї патології науковцями зі всього світу. Але механізм розвитку РВВК потребує більш детального вивчення. Це приведе до розвитку нових підходів у лікуванні, оскільки на сьогодні зростає кількість випадків резистентності грибів *Candida* до азолів. Акцентуємо увагу на тому, що важливу роль у розвитку РВВК відіграє генетична схильність, що проявляється у порушенні імунної відповіді.

Отже, всебічне поглиблене визначення причин виникнення, механізмів вірулентності й резистентності грибкової інфекції, удосконалення діагностичних підходів дозволить по-новому оцінити патогенез рецидивуючого ВВК і визначити оптимальну тактику лікування.

Современные проявления рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (Обзор литературы)

А.А. Суханова, Н.Я. Ратушняк

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВБК) является широко распространенной проблемой на сегодняшний день. Симптомы заболевания существенно снижают качество жизни женщин. Клинические признаки вагинального кандидоза неспецифичны. Микроскопия выделений из влагалища как наиболее распространенный метод диагностики не всегда дает достаточную информацию.

Среди возбудителей кандидоза *Candida albicans* и *Candida non-albicans* имеют разную распространенность в разных регионах мира. Резистентность к противогрибковым препаратам возрастает в связи с их широким применением. Факторами риска РВБК являются: антибиотикотерапия, иммунодефицитные состояния, заболевания пищеварительного тракта, прием контрацептивов, кортикостероидов, гормональные нарушения женщин, аллергические заболевания. Последние исследования указывают на многофакторную причину кандидоза, прежде всего на несбалансированный состав вагинальной микрофлоры и генетическую предрасположенность. Повышается резистентность к противогрибковым препаратам, особенно к наиболее часто применяемому в клинической практике флуконазолу.

Роль иммунорегуляторных механизмов выражается в снижении активности иммунитета во влагалище. Сообщалось об изменениях в генах Toll-подобных рецепторов (TLR) у женщин с РВБК. Также интерлекины могут приводить к затяжному воспалительному процессу во влагалище. В настоящее время полиморфизм гена маннозосвязывающего лектина у женщин с РВБК актуален для исследования. Эти изменения могут быть причиной рецидива. Изучение лектина, связывающего маннозу, для диагностических и терапевтических целей является перспективным направлением исследований. Наблюдается возрастающий научный интерес к изучению этой патологии. В публикации описаны диагностика РВБК, видовой состав возбудителя, факторы риска, влияние гормонов и генетическая предрасположенность.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, *Candida*, маннозосвязывающий лектин, грибы, вагинальный эпителий.

Modern aspects of recurrent vulvovaginal candidiasis (Literature review)

A.A. Sukhanova, N.Ya. Ratushnyak

Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) is a widespread problem for today. Symptoms of the disease significantly reduce women life quality. Clinical sings of vaginal candidiasis are nonspecific. The most common method of diagnosis – microscopy of vaginal discharge, does not always provide enough information.

Among the causative agents of candidiasis, *Candida albicans* and *Candida non-albicans* have different prevalence in different regions of the world. Resistance to antifungal drugs is increasing due to it widespread applying. Risk factors for RVVC are: antibiotic therapy, immunodeficiency conditions, diseases of the gastrointestinal tract, contraceptives, corticosteroids, hormonal disorders of women, allergic diseases. Recent studies indicate the multifactorial cause of candidiasis, especially the imbalanced composition of the vaginal microflora and genetic predisposition. Resistance to antifungal drugs is increasing, especially to Fluconazole, that is most often applied in clinical practice. The role of immunoregulatory mechanisms is reflected in the reduced activity of immunity in the vagina. Changes in Toll-like receptor (TLR) genes have been reported in women with RVVC. Also, interlexins can lead to a prolonged inflammatory process in the vagina. Currently, polymorphism of the mannose-binding lectin gene in women with RVVC relevant topic for research. Determination of mannose-binding lectin for diagnostic and therapeutic purposes is promising research area. There is increasing scientific interest in the study of this pathology. In publication described diagnosis of RVVC, the species composition of the pathogen, risk factors, impact of hormones and genetic predisposition.

Keywords: recurrent vulvovaginal candidiasis, *Candida*, mannose-binding lectin, fungi, vaginal epithelium.

Відомості про авторів

Суханова Ауріка Альбертівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-3994>

Ратушняк Наталія Ярославівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-0548>

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-3994>

Ратушняк Наталия Ярославовна – Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-0548>

Information about the authors

Sukhanova Aurika A. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-3994>

Ratushnyak Natalia Ya. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-0548>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коновалова, Т. С., & Степаненко, В. І. Рациональна етіотропна та місцева терапія при сечостатевому кандидозі в жінок. Український журнал дерматології, венерології, косметології, 2007. 62-73.
2. Вринчану, Н. О. (2016). Кандидоз. Проблеми та перспективи антифунгальної терапії (частина I). Фармакологія та лікарська токсикологія, (6), 3-11.
3. Sherrard, J., Wilson, J., Donders, G., Mendling, W., & Jensen, J. S. (2018). 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. International journal of STD & AIDS, 29(13), 1258-1272.
4. Щербя, О., Ластовецька, Л., & Шако, В. (2019). Особливості клінічного перебігу хронічного кандидозно-герпетичного вульвовагініту. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2 (44), 126-131.
5. Miró, M. S., Rodríguez, E., Vigezzi, C., Icely, P. A., Riera, F. O., Vargas, L., ... & Sotomayor, C. E. (2017). Vulvovaginal candidiasis: An old disease with new challenges. Revista iberoamericana de micología, 34(2), 65-71.
6. Zordan, R., & Cormack, B. (2011). Adhesins in opportunistic fungal pathogens. Candida and candidiasis, 243-P2.
7. Суханова, А. А., Савченко, С. Є., & Коломійченко, Т. В. (2015). Можливості корекції місцевого імунітету у жінок з рецидивуючим вульвовагінальним кандидозом. Здоровье женщины, (2), 124-128.
8. Turner S.A., Butler G. The candida pathogenic species complex. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2014; 4(Suppl. 9): a019778. DOI:10.1101/cshperspect.a019778.
9. Суханова, А. А., Савченко, С. Є., & Коломійченко, Т. В. (2014). Сучасні підходи до терапії рецидивуючого вульвовагінального кандидозу. Здоровье женщины №7 (93), 146 – 150.
10. Kravchenko, O. V. (2021). Проблемні питання діагностики та лікування вульвовагінітів змішаної бактеріально-кандидозної етіології. Reproductive Endocrinology, (57), 43-46.
11. Blostein, F., Levin-Sparenberg, E., Wagner, J., & Foxman, B. (2017). Recurrent vulvovaginal candidiasis. Annals of Epidemiology, 27(9), 575-582.
12. Rathod, S. D., Klausner, J. D., Krupp, K., Reingold, A. L., & Madhivanan, P. (2012). Epidemiologic features of Vulvovaginal Candidiasis among reproductive-age women in India. Infectious diseases in obstetrics and gynecology, 2012.
13. Романенко, Т. Г., Стаселович, Л. Ю., & Суліменко, О. М. (2020). Рациональна терапія кандидозного вульвовагініту під час вагітності. Reproductive Endocrinology, №3(53), 105-108.
14. Donders, G. G., Bellen, G., & Mendling, W. (2010). Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis asa chronic illness. Gynecologic and obstetric investigation, 70(4), 306-321.
15. Van Riel, S. J., Lardenoije, C. M., Oudhuis, G. J., & Cremers, N. A. (2021). Treating (Recurrent) Vulvovaginal Candidiasis with Medical-Grade Honey—Concepts and Practical Considerations. Journal of Fungi, 7(8), 664.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

16. Sobel, J. D. (2016). Recurrent vulvovaginal candidiasis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(1), 15-21.
17. Rosati, D., Bruno, M., Jaeger, M., Ten Oever, J., & Netea, M. G. (2020). Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. *Microorganisms*, 8(2), 144.
18. Калугина, Л. В., & Татарчук, Т. Ф. (2012). Вульвовагинит в практике семейного врача: выбор терапевтического подхода. *Репродуктивная эндокринология*, (6), 38-42.
19. Коновалова, Т. С., & Степаненко, В. І. (2006). Особливості клінічного перебігу сечостатевого кандидозу у жінок залежно від стану мікроценозу піхви і кишківника. *Мікологія*, 4, 59-70.
20. Beikert, F. C., Le, M. T., Koeninger, A., Technau, K., & Clad, A. (2011). Recurrent vulvovaginal candidosis: focus on the vulva. *Mycoses*, 54(6), e807-e810.
21. Gonçalves, B., Ferreira, C., Alves, C. T., Henriques, M., Azeredo, J., & Silva, S. (2016). Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical reviews in microbiology*, 42(6), 905-927.
22. Marchaim, D., Lemanek, L., Bheemreddy, S., Kaye, K. S., & Sobel, J. D. (2012). Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstetrics & Gynecology*, 120(6), 1407-1414.
23. Maraki, S., Mavromanolaki, V. E., Stafylaki, D., Nioti, E., Hamilos, G., & Kasimati, A. (2019). Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*, 62(8), 692-697.
24. Donders, G. G. G., Bellen, G., Ruban, K., & Van Bulck, B. (2018). Short-and long-term influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) on vaginal microbiota and *Candida*. *Journal of medical microbiology*, 67(3), 308-313.
25. Баркалова, Э. Л. (2013). Гормональный статус больных хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*, 1, 160-162.
26. Доленко, О. В. (2015). Состояние иммунитета у женщин репродуктивного возраста с хроническим рецидивирующим вагинальным кандидозом. *Международный медицинский журнал*.
27. Powell, A. M., & Nyirjesy, P. (2014). Recurrent vulvovaginitis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(7), 967-976.
28. Babula, O., Lazdane, G., Kroica, J., Ledger, W. J., & Witkin, S. S. (2003). Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clinical Infectious Diseases*, 37(5), 733-737.
29. Henic, E., Thiel, S., & Märth, P. A. (2010). Mannan-binding lectin in women with a history of recurrent vulvovaginal candidiasis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 148(2), 163-165.
30. Liu, F., Liao, Q., & Liu, Z. (2006). Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 92(1), 43-47.
31. Hammad, N. M., El Badawy, N. E., Nasr, A. M., Ghramh, H. A., & Al Kady, L. M. (2018). Mannose- binding lectin gene polymorphism and its association with susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis. *BioMed research international*, 2018.
32. Sobel, J. D. (1992). Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 14(Supplement 1), S148-S153.
33. Taylor, P. R., Tsoni, S. V., Willment, J. A., Dennehy, K. M., Rosas, M., Findon, H., ... & Brown, G. D. (2007). Dectin-1 is required for β -glucan recognition and control of fungal infection. *Nature immunology*, 8(1), 31-38.
34. Carvalho, A., Giovannini, G., De Luca, A., D'angelo, C., Casagrande, A., Iannitti, R. G., ... & Romani, L. (2012). Dectin-1 isoforms contribute to distinct Th1/Th17 cell activation in mucosal candidiasis. *Cellular & molecular immunology*, 9(3), 276-286.
35. Sobel, J. D., & Sobel, R. (2018). Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole- resistant *Candida* species. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(9), 971-977.
36. De Medeiros, M. A. P., de Melo, A. V., de Sousa, A. M., Silva-Rocha, W. P., Milan, E. P., & Chaves, G. 37. M. (2017). Characterization of virulence factors of vaginal and anal isolates of *Candida albicans* sequentially obtained from patients with vulvovaginal candidiasis in north-east Brazil. *Journal de Mycologie Médicale*, 27(4), 567-572.
37. Sardi, J. C. O., Scorzoni, L., Bernardi, T., Fusco-Almeida, A. M., & Giannini, M. M. (2013). *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *Journal of medical microbiology*, 62(1), 10-24.
38. Faria-Gonçalves, P., Rolo, J., Gaspar, C., Oliveira, A. S., Pestana, P. G., Palmeira-de-Oliveira, R. ... & Palmeira-de-Oliveira, A. (2020). Recurrent vulvovaginal *Candida* spp isolates phenotypically express less virulence traits. *Microbial Pathogenesis*, 148, 104471.
39. Swidsinski, A., Guschin, A., Tang, Q., Dörffel, Y., Verstraeten, H., Tertychnyy, A. ... & Jiang, X. (2019). Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *American journal of obstetrics and gynecology*, 220(1), 91-e1.