

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕБІГУ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГІНІТУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

ВСТУП

Одна з найчастіших скарг пацієнок під час звернення до гінеколога – вагінальні виділення, які нерідко є виявом кандидозу. Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) – інфекційне захворювання слизової оболонки піхви та вульви, що виникає під дією дріжджоподібних грибів роду *Candida* [1, 2].

Актуальність цієї проблеми зумовлена передусім тим, що частота рецидиву ВВК невпинно зростає [3]. Близько 138 млн жінок у всьому світі страждають на рецидивний ВВК (РВВК), що негативно впливає на соціальне, емоційне та сексуальне життя [18, 19].

Разом із тим дотепер немає чітких даних щодо поширеності ВВК через високий рівень самолікування жінок, яке призводить до збільшення кількості випадків рецидиву й резистентності (лікарської стійкості) до проведеної терапії [4, 14]. Збудниками ВВК є гриби роду *Candida* сімейства *Cryptococcaceae*, здатних утворювати бластоміцети, псевдоміцелій і міцелій грибів. На сьогоднішні вивчено близько 180 видів дріжджоподібних грибів, серед яких провідну позицію посідає *Candida albicans* (70–90%) [1, 20, 21].

До чинників, що сприяють розвитку ВВК, належать [4, 6, 7]:

- тривале, безконтрольне застосування антибіотиків, пероральних контрацептивів, кортикостероїдів і цитостатиків;
- променева терапія;
- порушення обміну речовин (ожиріння, гіперглікемія, гіпо- і диспротеїнемія);
- ендокринні порушення (цукровий діабет, дисфункція щитоподібної залози, надниркових залоз та яєчників);
- гіпо- і авітамінози;
- тривале використання внутрішньоматкового контрацептива;
- дисбактеріоз на тлі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту;
- імунодефіцитні стани на тлі інфекційних хвороб (туберкульозу, СНІДу);
- гематологічні, онкологічні захворювання тощо.

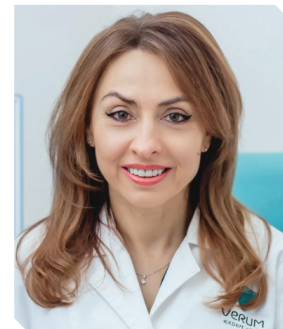
Дослідження L. Sherry і співавт. (2017) показали, що серед 212 обстежених пацієнок із ВВК *C. albicans* виявлено у 71%, *C. glabrata* – у 15%, *C. dubliniensis* – у 6%, *C. parapsilosis* – у 3%. Решту 5% становили *C. tropicalis*, *C. lusitanae* і *C. guilliermondii* [30].

Гриби роду *Candida* відносять до умовно-патогенної мікрофлори, яка контамінує як навколишнє середовище, так і поверхні шкірних покривів та слизових оболонок здорової людини. ВВК не належить до інфекцій, що передаються статевим шляхом. Грибам роду *Candida* властивий тропізм до тканин, багатих на глікоген, зокрема до слизової піхви. При послабленні захисних сил організму можливе підвищення адгезивних властивостей грибів із прикріпленням їх до клітин епітелію піхви, колонізацією слизової оболонки й розвитком запальної реакції [5, 8, 9].

Слід зауважити, що останніми роками публікуються дослідження, у яких визначена важлива здатність *C. albicans* утворювати біоплівки на абіотичних (катетерах, зубних протезах) або біотичних (слизових оболонках) поверхнях. Наразі біоплівки розглядають як одну з потенційних причин розвитку резистентності до антимікотичних препаратів [22–24].

Дослідження E.P. Fox і співавт. (2014) свідчать, що близько 50 регуляторів транскрипції та 101 нерегуляторний ген відіграють важливу роль в утворенні біоплівок [15]. Роботи E. Hong і співавт. (2014) показали, що експресія різних генів забезпечує послідовний розвиток біоплівки *C. albicans*: адгезію, гіфоутворення, виникнення лікарської резистентності та синтез білків позаклітинного матриксу [13]. Особливість біоплівки *C. albicans* – наявність позаклітинного матриксу, який складається з глікопротеїнів (55%), вуглеводів (25%), ліпідів (15%) та нуклеїнових кислот (5%) [12, 15, 16]. У клінічній практиці заведено розрізняти гострий (тривалістю менш ніж 2 місяці) і рецидивний (не менш як 4 клінічно виражені епізоди протягом року) ВВК. У 50% жінок із РВВК симптоми захворювання з'являються в інтервалі від кількох днів до трьох місяців після успішного лікування попереднього епізоду кандидозу [17].

Клінічні вияви ВВК різні й залежать від низки чинників. При гострій формі ВВК клінічна картина яскраво виражена: спостерігаються рясні виділення зі статевих шляхів, свербіж, гіперемія, пустульозний висип у ділянці статевих органів, диспареунія, які при досягненні максимальної інтенсивності порушують сон, знижують працездатність жінок, призводячи в окремих випадках до розвитку неврозів. Під



Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

С.І. РЕГЕДА

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4960-7175

М.І. ГЛАМАЗДА

аспірант очної форми навчання ДУ «ПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3653-4659

Л.А. ВАСИЛЬЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-7871-1027

Контакти:
Гламазда Марина Ігорівна

Тел.: +38 (096) 616-71-27

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

час РВБК вищезазначені скарги турбують менше, на статевих органах утворюються вторинні елементи у вигляді інфільтрації [25–27].

Діагностика ВБК базується на даних лабораторного обстеження (мікроскопія мазка з піхви, полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі на виявлення специфічних фрагментів ДНК і/або РНК *Candida spp.* та бактеріологічний посів виділень). При РВБК необхідно проводити бактеріологічне дослідження в поєднанні з культуральним. Тактика ведення пацієнток як із гострим ВБК, так і з РВБК складна, оскільки часто розвивається резистентність грибкової інфекції до антимікотичних препаратів, які широко застосовуються, і залежить від форми й етіологічної структури інфекційно-запального процесу [28, 29].

Зважаючи на рецидивний перебіг ВБК і нестійкий ефект його етіотропної терапії, автори статті вирішили доповнити протикандидозне лікування пробіотичною складовою шляхом застосування препарату Кандівак, із метою сприяння відновленню мікробіоценозу піхви й місцевому захисту та вакцинотерапії. Лікарська форма Кандівак вироблена з використанням сучасних біотехнологій і методів очищення [10]. Препарат містить комбінацію очищених лізатів (високоочищені інактивовані мікроорганізми) з 4 оригінальних запатентованих виробником штамів, які є найчастішими збудниками вагінальних кандидозів. Завдяки такому складу Кандівак має вакциноподібну дію, активуючи специфічну й неспецифічну клітинну та гуморальну імунну відповідь на кандидоз різної локалізації. Одна капсула (255 мг) засобу містить інактивовані мікроорганізми у вигляді заморожених ліофілізованих форм (5 мг), що включають:

- *Propionibacterium acnes lysatum cryodessicatum* – 2,50 мг;
- *Candida albicans lysatum cryodessicatum* – 0,83 мг;
- *Candida krusei lysatum cryodessicatum* – 0,83 мг;
- *Candida glabrata lysatum cryodessicatum* – 0,83 мг.

Спосіб застосування Кандіваку – по 1 таблетці на добу впродовж 10 днів, програма лікування становить 3 курси по 10 днів з інтервалом 20 днів.

Мета дослідження: комплексне оцінювання ефективності лікування та профілактики РВБК за допомогою препарату Кандівак.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження було включено 76 жінок віком від 18 до 45 років із РВБК, які перебували під амбулаторним наглядом у відділенні ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Методом рандомізації пацієнтки були розподілені на дві групи:

- до основної групи ввійшли 40 жінок, які отримували протигрибкову терапію: флуконазол 150 мг *per os* двічі на добу з інтервалом у 3 дні разом із пробіотиком (містить *Lactobacillus crispatus* LCR01, *Lactobacillus gasseri* LMG 26661, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium breve* і лактоферин) по 1 капсулі двічі на добу впродовж 14 днів та препаратом Кандівак за вищезгаданою схемою (по 1 таблетці на добу з інтервалом 20 днів, 3 курси по 10 днів).
- групу порівняння становили 36 пацієнток, яким призначали лише стандартну схему протигрибкової терапії флуко-

назолом разом із пробіотиком, склад і тривалість застосування яких не відрізнялися від основної групи.

Період спостереження за пацієнтками становив 12 місяців.

Діагноз РВБК встановлювали на основі анамнестичних даних (випадки загострення ВБК не менше ніж 4 рази на рік), суб'єктивних і об'єктивних клінічних ознак та результатів мікробіологічного дослідження вагінальних виділень, у якому були висіяні дріжджоподібні гриби роду *Candida* $>10^3$ КУО/мл. Середня тривалість захворювання пацієнток становила $2,7 \pm 0,5$ року. Основними клінічними симптомами РВБК були свербіж та печіння в ділянці статевих органів на тлі рясних грудкуватих сирнистих («творожистих») виділень – 69 осіб (90,7%). Більшість (52 жінки, 68,42%) відмічали диспареунію та посилення свербіжу під час статевого акту. Під час об'єктивного огляду виявлено сухість слизової статевих органів, гіперемію, набряк та інфільтрацію слизових оболонок.

Критеріями включення до дослідження були:

- підтверджений діагноз хронічного РВБК за даними бактеріологічного дослідження ($>10^3$ КУО/мл);
- згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- вагітність і період лактації;
- непереносність досліджуваного препарату;
- аномальні маткові кровотечі;
- гострі та хронічні захворювання органів малого таза;
- незгода жінки брати участь у дослідженні.

Критеріями ефективності лікування вважали відсутність/зменшення клінічних симптомів та зміну слизової піхви, позитивну динаміку лабораторних показників (із контролем через 3 і 12 місяців) від початку терапії.

Через 6 місяців спостереження було обстежено 38 жінок основної групи, 35 – контрольної групи; через 12 місяців – відповідно 37 та 34 особи, зважаючи на те що деякі пацієнтки через особисті обставини не продовжили участь у дослідженні.

У процесі статистичної обробки для встановлення різниці між процентним відображенням частоти певної ознаки серед двох статистичних вибірок використовували критерій Фішера. При $p < 0,05$ відмінності між порівнюваними величинами визнавали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати проведеного дослідження показали високу ефективність застосування препарату Кандівак у складі комплексного лікування хронічного РВБК. Особливу увагу привертає зміна суб'єктивного стану пацієнток після лікування. Свербіж та печіння в ділянці статевих органів на тлі рясних грудкуватих сирнистих виділень до початку терапії турбували більшість пацієнток – 90,7%. Через 10 днів від початку лікування вищезазначені симптоми були відсутні у 87,5% жінок основної групи, через 3 місяці – у 85%, через 6 місяців – у 80%, через 12 місяців – у 75% ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 1). У контрольній групі через 10 днів після початку лікування також симптоми були відсутні в більшості жінок (83,4%), але вже через 3 місяці кількість таких пацієнток зменшилась і становила 69,4%, а через 6 і 12 місяців – відповідно 62,9 та 32,3%.

Таблиця 1. Динаміка скарг пацієнок обох груп на тлі лікування, абс. ч. (%)

Клінічні вияви	Групи	До лікування	Через 10 днів	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Свербіж та печіння	Основна	37 (92,50)	2 (5,00)*	3 (7,50)*	5 (13,16)*	7 (18,92)*
	Контрольна	32 (88,89)	5 (14,00)*	9 (25,00)	11 (31,42)	21 (61,76)
Сирністі виділення	Основна	40 (100)	1 (2,50)*	4 (10,00)*	3 (7,89)*	6 (16,22)*
	Контрольна	36 (100)	3 (8,30)*	11 (30,50)	13 (37,14)	23 (67,65)
Гіперемія слизової оболонки	Основна	15 (37,50)	1 (2,50)*	3 (7,50)*	5 (13,16)*	5 (13,51)
	Контрольна	13 (36,11)	3 (8,30)*	7 (19,40)	10 (28,57)	11 (32,35)
Набряк слизової оболонки	Основна	10 (25,00)	1 (2,50)*	2 (5,00)*	1 (2,63)*	4 (10,81)*
	Контрольна	12 (33,33)	4 (11,10)*	6 (16,60)	9 (25,71)	12 (40,0)

* різниця вірогідна порівняно з показниками до лікування ($p < 0,001$)

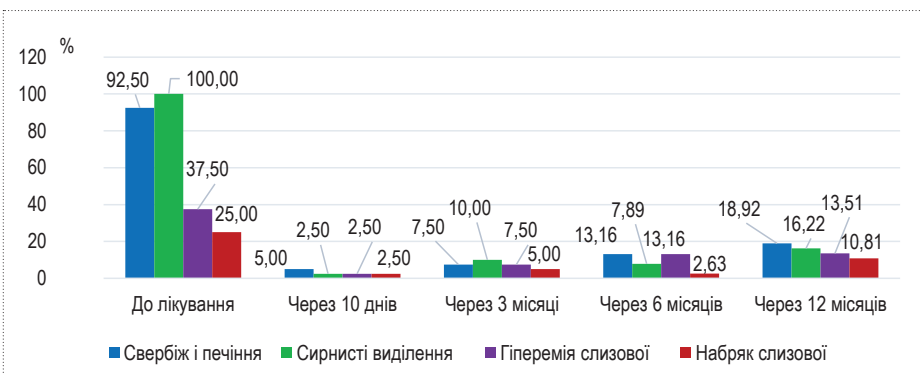


Рисунок 1. Динаміка скарг пацієнок основної групи на тлі лікування, %

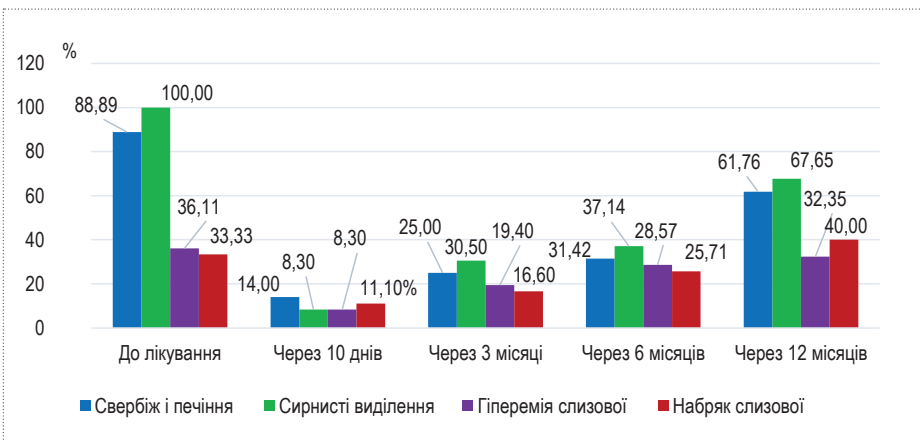


Рисунок 2. Динаміка скарг пацієнок контрольної групи на тлі лікування, %

Отже, можна зауважити, що в більшості жінок обох груп протикандидозна терапія була ефективною, однак у групі порівняння кількість рецидивів постійно зростала й перевищувала відповідні показники в основній групі.

Через 3 місяці від початку протигрибкової терапії в контрольній групі було зазначено появу свербежу та печіння слизової на тлі сирнистих виділень у 9 (25%) жінок, тоді як в основній групі наростання симптомів майже не спостерігалось – лише 3 (7,5%) пацієнки мали такі прояви. Через 6 місяців

рецидив ВВК було зафіксовано в 11 (31,42%) осіб контрольної групи, що значно перевищувало питому вагу таких жінок в основній групі – 5 (13,16%)

($p < 0,005$). Через 12 місяців після початку лікування різниця була ще більшою – у контрольній групі рецидиви ВВК спостерігалися у 23 (67,65%) жінок проти 7 (18,92%) в основній групі ($p < 0,005$). Аналіз даних щодо поширення симптомів показав істотно нижчу частоту виявлення основних скарг у пацієнок основної групи порівняно з групою контролю (рис. 1, 2).

Під час дослідження побічних ефектів препарату та алергічних реакцій не спостерігалось.

Результати бактеріологічного дослідження показали переважання *C. albicans* у 27 (67,5%) жінок основної та у 25 (69,44%) контрольної групи, але відносно велику частку становили *Candida non-albicans*: *C. glabrata* виявлено у 5 (12,5%) пацієнок основної та у 3 (8,33%) контрольної групи; *C. guilliermondii* – відповідно у 4 (10,0%) і 3 (8,33%); *C. krusei* – відповідно у 4 (10,0%) та 5 (13,89%). Тож можна дійти висновку, що в етіології РВБК значну роль відіграють *C. non-albicans*.

Через 3 місяці від початку лікування після проведення бактеріологічного дослідження *C. albicans* висіяна лише в 1 (2,5%) пацієнтки основної групи, тоді як у контрольній групі – у 6 (16,67%). Подібні результати зафіксовано через 6 та 12 місяців терапії – *C. albicans* виявлено

Таблиця 2. Динаміка результатів бактеріологічного дослідження в жінок основної групи, абс. ч. (%)

Результат бактеріологічного дослідження	Термін обстеження			
	До лікування (n = 40)	Через 3 місяці (n = 40)	Через 6 місяців (n = 38)	Через 12 місяців (n = 37)
<i>C. albicans</i>	27 (67,5)	1 (2,5)*	4 (10,52)*	5 (13,51)*
<i>C. glabrata</i>	5 (12,5)	1 (2,5)*	–	–
<i>C. guilliermondii</i>	4 (10,0)	–	–	1 (2,7)
<i>C. krusei</i>	4 (10,0)	–	1 (2,63)	1 (2,7)

* різниця вірогідна відносно показників до лікування ($p < 0,001$)

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Таблиця 3. Динаміка результатів бактеріологічного дослідження в жінок контрольної групи, абс. ч. (%)

Результат бактеріологічного дослідження	Термін обстеження			
	До лікування (n = 36)	Через 3 місяці (n = 36)	Через 6 місяців (n = 35)	Через 12 місяців (n = 34)
<i>C. albicans</i>	25 (69,44)	6 (16,67)*	8 (22,86)	11 (32,35)
<i>C. glabrata</i>	3 (8,33)	1 (5,5)*	3 (8,57)	2 (5,88)
<i>C. guilliermondii</i>	3 (8,33)	–	1 (2,86)	1 (2,94)
<i>C. krusei</i>	5 (13,89)	1 (2,78%)	2 (5,71)	3 (8,82)

* різниця вірогідна відносно показників до лікування ($p < 0,001$)

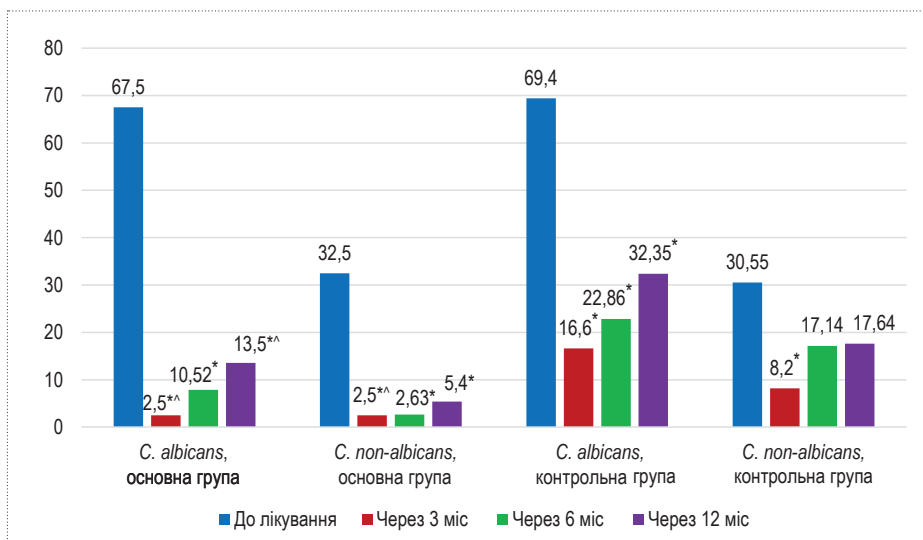


Рисунок 3. Динаміка результатів бактеріологічного обстеження в обох групах жінок, %

* різниця вірогідна відносно показників до лікування ($p < 0,05$)

[^] різниця вірогідна відносно показників контрольної групи ($p < 0,05$)

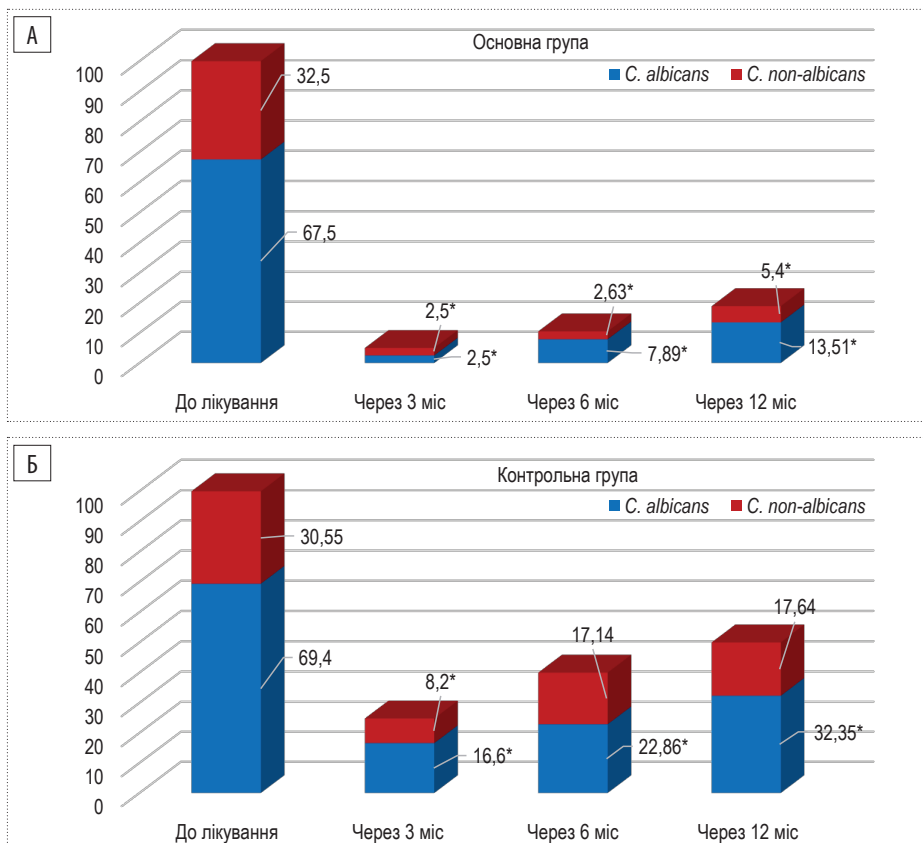


Рисунок 4. Динаміка результатів бактеріологічного обстеження в основній (А) і контрольній (Б) групах жінок, %

* різниця вірогідна відносно показників до лікування ($p < 0,05$)

відповідно в 4 (10,52%) і 5 (13,51%) жінок основної групи, що було значно менше, ніж у контрольній групі, – відповідно 8 (22,86%) та 11 (32,35%) осіб. Гриби роду *C. non-albicans* були висіяні у 6 (17,14%) жінок контрольної групи через 6 місяців та в 7 (20,59%) пацієнок через 12 місяців лікування, тоді як в основній групі спостерігалися лише поодинокі випадки їх виявлення (табл. 2 і 3, рис. 3 і 4).

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження показали, що в структурі етіологічного чинника хронічного РВБК значну роль відіграють *C. non-albicans*, які висіваються майже в третині випадків і здебільшого є причиною резистентності до лікування та рецидиву захворювання.

Застосування препарату Кандівак у складі комплексної терапії в поєднанні з протигрибковим засобом і пробіотиком суттєво підвищує ефективність лікування та зменшує кількість рецидивів у динаміці, зокрема в разі кандидозу, спричиненого *C. non-albicans*, що дає змогу отримати стійкий ефект. Відомо, що поєднана системна вакцинотерапія препаратом Кандівак сприяє посиленню напруженості локального імунітету з підвищенням концентрації імуноглобулінів типу А та нормалізації співвідношення γ -інтерферону/інтерлейкіну-10, що зумовлює активацію протигрибкових сааногенетичних механізмів.

Проведені дослідження продемонстрували, що додавання препарату Кандівак до етіотропної терапії сприяє більш повній елімінації *Candida spp.* (зменшенню кількості рецидивів більш ніж у 2 рази, зокрема за наявності *C. non-albicans*) та підвищенню клініко-біологічної ефективності лікування порівняно з ізольованим застосуванням етіотропної терапії.

Отже, з огляду на вищенаведене, за умов наявності хронічного РВБК вважаємо за доцільне додавати до комплексного протигрибкового лікування вакцину Кандівак. Це може значно підвищити ефективність терапії та дозволить досягти стійкого результату.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Verification of Antigenic Causes

VAC® - ЗАСОБИ ВЕРИФІКАЦІЯ ЗБУДНИКА



VAC® - засоби: **Акнебак /Acnevac/, Кандівак /Candivac/, Уривак /Urivac/**, детальна інструкція на compendium.com.ua Містять **лактозу!** **Властивості.** VAC® - засоби виробляються з використанням сучасних біотехнологій та методів очищення. Містять комбінацію очищених лізатів (високоочищені інактивовані мікроорганізми) з оригінальних запатентованих виробником бактеріальних штамів типових збудників, що викликають акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення відповідно до продуктів. Тим самим VAC® - засоби активують специфічну й неспецифічну, клітинну та гуморальну імунну відповідь до захворювань, збудниками яких є вищевказані мікроорганізми. Після рекомендованої дози імунна відповідь організму до відповідних збудників зберігається тривалий час. У доклінічних і клінічних дослідженнях VAC® - засоби продемонстрували наступну дію: стимулюють захисну активність макрофагів; збільшують кількість популяції Т-лімфоцитів (CD4); підвищують концентрацію секреторного IgA на поверхні слизових та шкірі; стимулюють утворення захисних адгезивних молекул. **Рекомендації до споживання.** Вживати як додаткове джерело інактивованих мікроорганізмів, які викликають гострі та хронічні запальні захворювання такі як акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення відповідно до продуктів, що сприяє підвищенню резистентності (опірності) організму до цих збудників. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим та дітям з 7 років по 1 капсулі в день, натщесерце. Повний курс складає 3 курси по 10 днів, з перервами між ними по 20 днів. **Термін вживання:** подальше споживання та можливість повторного курсу узгоджується з лікарем. Продукт не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування! **Застереження при використанні:** гіперчутливість до активної речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. У разі розвитку алергічних реакцій або ознак непереносимості продукту вживання слід негайно припинити. Щодо можливого використання вагітним та жінкам в період лактації необхідно попередньо проконсультуватись з лікарем. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не перевищувати рекомендовану дозу. **Форма випуску:** капсули масою 250 (255) мг, по 10 капсул в блістері, 3 блістери в картонній коробці. **Номер партії (серії) виробництва, дата виготовлення:** зазначені на упаковці. **Строк придатності:** 60 місяців. **Умови зберігання:** зберігати в сухому, темному та недоступному для дітей місці при температурі до 25°C. **Виробник:** Біовета/Bioventa, а. с., Medical Department, Komenského 212, 683 23, Ivanovice na Hané, Czech Republic. **Імпортер:** ТОВ «ЗДРАВ0», 04071 Київ, вул. Хорива 39-41, Україна. **Тел. +38(044)5037868. Претензії від споживачів приймаються за адресою імпортера:** 04071 Київ, вул. Хорива 39-41, Україна. **Тел. +38(044)5037868** Без ГМО. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Звіт МОЗ № 3/8 - А - 4790 - 63183Е від 09.11.2016 р.

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guideline Development Group. "British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis." (2019).
2. Mills, B.B. "Vaginitis: beyond the basics." *Obstet Gynecol Clin North Am* 44.2 (2017): 159–77.
3. Sobel, J.D. "Genital candidiasis." *Medicine* 42.7 (2014): 364–8.
4. Delaloye, J., Calandra, T. "Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient." *Virulence* 5.1 (2014): 161–9.
5. Косей, Н.В. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов / Н.В. Косей // *Репродуктивная эндокринология*. – 2013. – № 1 (9). – С. 78–85. Kosei, N.V. "Modern principles of treatment of inflammatory diseases of female genital organs." *Reproductive endocrinology* 1.9 (2013): 78–85.
6. Wachtler, B., Wilson, D., Haedicke, K., et al. "From attachment to damage: defined genes of *Candida albicans* mediate adhesion, invasion and damage during interaction with oral epithelial cells." *PLoS One* 6 (2011): e17046.
7. Zordan, R., Cormack, B. "Adhesins on opportunistic fungal pathogens." In: Calderone R.A., Clancy C.J., ed. *Candida and candidiasis*. Washington: ASM Press (2012): 243–59.
8. Zhang, Y., Li, W., Chu, M., et al. "The AAA ATPase Vps4 plays important roles in *Candida albicans* hyphal formation and is inhibited by DBeQ." *Mycopathologia* 181.5–6 (2016): 329–39.
9. Murciano, C., Moyes, D.L., Runglall, M., et al. "Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions." *PLoS One* 7(2012): e33362.
10. НАМН України. Лікування змін мікробіоценозу у жінок фертильного віку груп ризику при хронічному рецидивуючому вульвовагінальному кандидозі за тріх хронічних запальних захворювань статевих органів: методичні рекомендації / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». 2020.
11. Nobile, C.J., Johnson, A.D. "Candida albicans biofilms and human disease." *Annu Rev Microbiol* 69 (2015): 71–92.
12. Rane, H.S., Hardison, S., Botelho, C., et al. "Candida albicans VPS4 contributes differentially to epithelial and mucosal pathogenesis." *Virulence* 5.8 (2014): 810–8.
13. Hong, E., Dixit, S., Fidel, P.L., et al. "Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition." *J Low Genit Tract Dis* 18.1 (2014): 31–8.
14. Nett, J.E., Zarnowski, R., Cabezas-Olcoz, J., et al. "Host contributions to construction of three device-associated *Candida* biofilms." *Infect Immun* 83.12 (2015): 4630–8.
15. Fox, E.P., Cowley, E.S., Nobile, C.J., et al. "Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures." *Curr Biol* 24.20 (2014): 2411–6.
16. Donders, G.G., Bellen, G., Mendling, W. "Management of recurrent vulvovaginal candidosis as a chronic illness." *Gynecol Obstet Invest* 70.4 (2010): 306–21.
17. Sherrard, J., Donders, G., White, D., Jensen, J.S. "European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge." *Int J STD AIDS* 22.8 (2011): 421–9.
18. Moshfeghy, Z., Tahari, S., Janghorban, R., et al. "Association of sexual function and psychological symptoms including depression, anxiety and stress in women with recurrent vulvovaginal candidiasis." *J Turk Ger Gynecol Assoc* 21.2 (2020): 90–6.
19. Fukazawa, E.I., Witkin, S.S., Robial, R., et al. "Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues." *Arch Gynecol Obstet* 300.3. (2019): 647–50.
20. Foxman, B., Muraglia, R., Dietz, J.P., et al. "Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey." *J Low Genit Tract Dis* 17.3 (2013): 340–5.
21. Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R.O., Denning, D.W. "Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision." *J Fungi (Basel)* 3.4 (2017): 57.
22. Cavalheiro, M., Teixeira, M.C. "Candida biofilms: threats, challenges, and promising strategies." *Frontiers in medicine* 5 (2018): 28.
23. Wall, G., Montelongo-Jauregui, D., Bonifacio, B.V., et al. "Candida albicans biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis." *Curr Opin Microbiol* 52 (2019): 1–6.
24. Rodriguez-Cerdeira, C., Gregorio, M.C., Molares-Vila, A., et al. "Biofilms and vulvovaginal candidiasis." *Colloids Surf B Biointerfaces* 1.174 (2019): 110–25.
25. Blostein, F., Levin-Sparenberg, E., Wagner, J., Foxman, B. "Recurrent vulvovaginal candidiasis." *Ann Epidemiol* 27.9 (2017): 575–82.
26. Rosati, D., Bruno, M., Jaeger, M., et al. "Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective." *Microorganisms* 8.2 (2020): 144.
27. Belayneh, M., Sehn, E., Korownyk, C. "Recurrent vulvovaginal candidiasis." *Can Fam Physician* 63.6 (2017): 455.
28. Najji, S., Diba, K., Yosefzadeh, R., Mansouri, F. "Interspecies differences of candida species causing recurrent vulvovaginal candidiasis in response to fluconazole treatment." *Tehran University Medical Journal TUMS Publications* 75.4 (2017): 280–7.
29. Rosati, D., Bruno, M., Jaeger, M., et al. "Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective." *Microorganisms* 8.2 (2020): 144.
30. Sherry, L., Keane, R., McKloud, E., et al. "Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole." *Antimicrob Agents Chemother* 61.9 (2017): e01065–17. DOI: 10.1128/AAC.01065-17

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕБІГУ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГІНІТУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Н.В. Косей, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

С.І. Регада, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

М.І. Гламазда, аспірант очної форми навчання ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Л.А. Васильченко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Кандидозний вульвовагініт — актуальна медико-соціальна проблема, що посідає вагомe місце серед причин звернення жінок до лікаря. Це захворювання трапляється в жінок різних вікових категорій і призводить до суттєвого зниження якості життя, а в деяких випадках — до більш серйозних ускладнень (захворювань сечостатевої системи, невиношування вагітності, стенозу піхви та ін.).

Мета дослідження. Комплексне оцінювання ефективності лікування та профілактики рецидивного вульвовагінального кандидозу (РВВК) за допомогою препарату Кандівак (містить інактивовані мікроорганізми у вигляді заморожених ліофілізованих форм 4 оригінальних штамів, які є найчастішими збудниками вагінальних кандидозів).

Матеріали та методи. Обстежено 76 жінок репродуктивного віку з РВВК, яких шляхом роздомізації було розподілено на дві групи: до основної групи ввійшли 40 пацієнок, які отримували протикандидозну терапію флуконазолом і препарат Кандівак, до контрольної групи — 36 жінок, яким призначали лише стандартну схему протигрибкової терапії флуконазолом. Тривалість спостереження за пацієнтками становила 12 місяців.

Критеріями ефективності лікування вважали відсутність/зменшення клінічних симптомів та зміну слизової оболонки піхви, позитивну динаміку лабораторних показників (із контролем через 3 і 12 місяців) від початку терапії.

Результати. Загалом клінічна ефективність (регресія скарг і нормалізація об'єктивних даних) після завершення лікування РВВК в обох групах фіксувалася в більшості пацієнок. Однак в основній групі вона становила 87% і перевищувала таку в групі порівняння — 63%, що супроводжувалося нормалізацією вагінального мікробіоценозу. При застосуванні комплексної терапії з використанням препарату Кандівак спостерігався більш надійний результат, який супроводжувався істотним зниженням частоти рецидивів захворювання.

Під час дослідження побічних ефектів препарату Кандівак та алергічних реакцій не виявлено.

Висновки. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що застосування препарату Кандівак у комплексі з протигрибковою терапією та пробіотиком сприяє усуненню системного запалення, швидкому відновленню нормальної вагінальної мікрофлори, зменшенню кількості рецидивів РВВК.

Ключові слова: рецидивний кандидозний вульвовагініт, лікування, Кандівак.

CURRENT OPPORTUNITIES FOR TREATMENT AND PREVENTION OF RECURRENT VULVOVAGINITIS IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN

N.V. Kosei, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of Department of Reproductive Health, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

S.I. Reheda, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of the Gynecology Department, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

M.I. Hlamazda, graduate student, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

L.A. Vasylychenko, PhD, senior researcher, Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv

Vulvovaginal candidiasis is an urgent medical and social problem, a common reason for women to see a doctor. This disease occurs in women of different ages, which leads to a significant decrease in the quality of life, and to more serious complications in some cases (genitourinary system diseases, miscarriage, vaginal stenosis, etc.).

Research objective. Comprehensive assessment of the effectiveness of treatment and prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) with Candivac (contains inactivated microorganisms in the form of frozen lyophilized 4 original strains, which are the most common causative agents of vaginal candidiasis).

Materials and methods. 76 women of reproductive age with RVVC were examined and randomized into 2 groups: the main group consisted of 40 patients who received anti-candidiasis therapy with fluconazole and Candivac; the control group included 36 women who received only the standard fluconazole antifungal regimen. The duration of observation was 12 months.

Criteria for evaluating treatment efficacy were no/reduction of clinical symptoms and changes in the vaginal mucosa, positive dynamics of laboratory tests (with control after 3 and 12 months) from the start of treatment.

Results. Clinical efficacy of treatment (regression of complaints and normalization of objective data) in two groups was observed in the majority of patients. At the same time, clinical efficiency in the main group was 87% and exceeded that in the comparison group (63%), which was accompanied by the normalization of the vaginal microbiocenosis. However, after complex therapy with Candivac a more reliable result was observed, which was accompanied by a significant decrease in the frequency of disease recurrence.

Conclusions. Study showed that Candivac in combination with antifungal therapy and probiotic promotes the elimination of systemic inflammation and the rapid return of normal intravaginal microflora, and reduces the number of RVVC recurrences.

Keywords: recurrent vulvovaginal candidiasis, treatment, Candivac.