



RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	РЕЦИДИВУЮЧИЙ ВУЛЬВОВАГІНАЛЬНИЙ КАНДИДОЗ: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)
AUTHOR(S)	Ратушняк Наталія Ярославівна, Суханова Ауріка Альбертівна
ARTICLE INFO	Nataliia Ratushniak, Aurika Sukhanova. (2022) Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Current Issues (a Review). World Science. 2(74). doi: 10.31435/rsglobal_ws/28022022/7780
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/28022022/7780
RECEIVED	10 January 2022
ACCEPTED	19 February 2022
PUBLISHED	23 February 2022
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2022. This publication is an open access article.

РЕЦИДИВУЮЧИЙ ВУЛЬОВОАГІНАЛЬНИЙ КАНДИДОЗ: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ратушняк Наталія Ярославівна, Національний університет охорони здоров'я України

ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-0548>

Суханова Ауріка Альбертівна, Національний університет охорони здоров'я України

ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7387-3994>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/28022022/7780

ARTICLE INFO

Received: 10 January 2022

Accepted: 19 February 2022

Published: 23 February 2022

KEYWORDS

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

ABSTRACT

Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) is a widespread problem for today. Symptoms of the disease significantly reduce women life quality. It is common reason for medical help. 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 Tol-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. That changes may be a reason of recurrence. 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.

Citation: Nataliia Ratushniak, Aurika Sukhanova. (2022) Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Current Issues (a Review). *World Science*. 2(74). doi: 10.31435/rsglobal_ws/28022022/7780

Copyright: © 2022 Nataliia Ratushniak, Aurika Sukhanova. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. У наш час 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 вагітиту, 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 із 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 місяців [9]. У дослідженнях відзначають зростання кількості захворювань рецидивуючого характеру [10]. Блостейн Ф. [11] та співавтори вказують на те, що РВВК трапляється у 14–28% жінок. Після успішного лікування попереднього епізоду у 50% пацієнок симптоми захворювання можуть повертатися за період від декількох днів до 3 місяців. Деяко нижчий показник наводиться в іншій роботі, у якій діагностували рецидив у 28% пацієнок через 3 місяці після лікування [12].

Таким чином, 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 Романенко Т. Г. [13] та співавторами, симптомами кандидозу були: вагінальні виділення, свербіж, гіперемія та набряк. Рідше спостерігали диспаренурію та дизурію. У цьому ж 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, Кравченко О. В. [10] повідомляла про те, що у 43,3% жінок, хворих на вагінальний кандидоз, не спостерігали патологічних виділень з піхви. У цьому ж дослідженні стверджують, що формування бактеріально-грибкових асоціацій призводить до менш виражених симптомів. Як наслідок, утруднена діагностика призводить до збільшення тривалості захворювання. Слід зазначити, що дані Кравченко О. В. [6] і Романенко Т. Г. та співавторів [13] узгоджуються в тому, що у жінок, хворих на вагінальний кандидоз, спостерігали підвищення кількості грибів роду *Candida* та зниження кількості лактобактерій.

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

Діагностика РВВК. При лікуванні пацієнок з рецидивуючим ВВК важлива швидка і точна постановка діагнозу, своєчасна ідентифікація різних штамів *Candida* spp. із залученням сучасних методів діагностики. Використання новітніх технологій може сприяти запобіганню нераціонального використання протигрибкових препаратів.

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

Золотим діагностичним стандартом є мікроскопія вагінальних виділень у нативних або пофарбованих за Грамом препаратах. Мікроскопічний метод дозволяє визначити спори та псевдоміцелій 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. У наш час, 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 утруднену постановку 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 рецепту, жінки займаються самолікуванням, а це призводить до ще більших складнощів у постановці діагнозу і, як наслідок, усвідомленні справжньої поширеності [11].

Видовий склад збудника. Збудників ВВК та РВВК поділяють на 2 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*, *C. parapsilosis* в останні роки має 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%. Але у країнах Африки, Близького Сходу та Азії поширеність *Candida non-albicans* 33–50% [17].

Фактори ризику РВВК. До основних факторів розвитку кандидозу статевих шляхів відносять: застосування антибіотиків, імунodefіцит, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, ендокринні захворювання, застосування цитостатиків, променеви терапію, алергічні захворювання, порушення функції яєчників, застосування кортикостероїдів та контрацептивів [18]. Розатті Д. та співавтори [17] вважали, що ураження піхви кандидами є багатофакторним процесом, сприятливими чинниками для якого є, зокрема, незбалансований склад мікрофлори піхви та генетична схильність. До етіологічних чинників РВВК ці ж автори відносять: зміну співвідношення лактобактерій, які продукують перекис водню (антимікробна активність якого пригнічує інвазію candid) та синтезують молочну кислоту із глікогену (молочна кислота сприяє здоровому мікробіому піхви); фізіологічну або фармакологічну естрогенізацію організму. Ключову роль у розвитку РВВК може відіграти етнічна приналежність і, як наслідок, генетична схильність, а також видовий склад збудника.

Повідомляють, що бластоспори *Candida* потрапляють у піхву з нижніх відділів шлунково-кишкового тракту [16]. Було вивчено взаємозв'язок між мікробіомом шлунково-кишкового тракту та сечостатевих органів: внаслідок реінфікування грибами *Candida* гострий запальний процес переходить у хронічний та зумовлює рецидиви у сечостатевій системі. Автори в таких випадках рекомендують проводити дослідження кишкової мікрофлори [19]. З іншого боку, Бейкер Ф. К. та співавтори [20] припускали, що джерелом *C. albicans* при РВВК є вологе середовище епітелію статевих шляхів. Підсумовуючи цю інформацію, зазначаємо, що недостатня гігієна статевих органів у жінок може бути фактором ризику ВВК. Дослідження в Індії показало, що вищу кількість ВВК спостерігали у жінок з незадовільною гігієною. У дослідженні, що проводили в Ірані, дійшли висновку, що у 63% жінок з ВВК був низький рівень освіти, цим пояснювали незадовільну гігієну статевих органів [21].

Резистентність збудника до флуконазолу є одним з факторів виникнення РВВК. Після застосування флуконазолу для лікування РВВК 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 вищеописане, застосовувати флуконазол, особливо для тривалої терапії, потрібно тільки після діагностичного підтвердження збудника. Також слід запобігати загальнодоступності антимікотичних препаратів [22].

Дискусійними на сьогоднішній день визнані наступні фактори: прийом оральних контрацептивів (особливо при високій дозі естрогену), призначення естрогенів з лікувальною метою, використання внутрішньоматкових контрацептивів, сперміцидів та презервативів, а також 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 ноноксिनол-9 (N9). N9 знерухоплює спермії і руйнує їх мембрану. Водночас, ця сполука впливає на інші віруси й 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 ВВК чи РВВК. Та все ж повідомляли про частіше використання ВМС у жінок при ВВК чи РВВК, ніж у здорових жінок. Також, деякі

дослідження виявили, що колонізація кандидою була вищою у жінок, які використовували ВМС. Опублікована інформація показала, що *S. albicans* можуть утворювати біоплівки на ВМС. Ще більшу концентрацію дріжджів було виявлено на нитках спіралі. Таким чином, 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 ВВК, 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 РВВК 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 РВВК. Особливу увагу при РВВК приділяють гормональному статусу жінки. У хворих на РВВК спостерігали зростання естрадіолу у секреторну фазу, тоді як у здорових жінок концентрація естрадіолу знижувалась. Також відзначали підвищення концентрації прогестерону у хворих жінок, порівняно зі здоровими у фазу 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 у свою чергу сприяє розвитку РВВК. Таким чином, рекомендують дослідження співвідношення естрадіолу до прогестерону, яке максимально виражене на 21 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 *S. 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 з дріжджів до гіфальної форми. Водночас припускають, що прогестерон не має значного впливу на стійкість вагінальної інфекції. Естрогени, які входять до складу оральних контрацептивів, сприяють розвитку ВВК та РВВК. 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*. У першу чергу це відбувається через зниження рівнів лактоферину та імуноглобулінів IgA та IgG [21]. Але, слід зазначити, що це стосується більшою мірою високодозованих комбінованих оральних контрацептивів. У сучасній гінекологічній практиці найчастіше призначаються низько- або ультранизькодозовані препарати, що значно зменшує ризики.

Генетична схильність до РВВК. Окрім гормонального статусу, причиною розвитку РВВК є порушення імунорегуляторних механізмів. Зокрема, порушення локальної імунної відповіді внаслідок зниження активності IgA, IgM та лізоциму у цервікальному секреті. Водночас спостерігали підвищення рівня IgG та sIgA. Також при РВВК спостерігали імносупресію 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 у свою чергу посилює синтез прозапальних цитокінів. Тол-подібні рецептори (TLR) і рецептори лектину типу С розпізнають гриби через окремі елементи їхніх стінок [16]. Порушення у генах Тол-подібних рецепторів 2 (TLR2) часто зустрічали у жінок з РВВК [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, в першу чергу дефіцит IL-22, вважають фактором розвитку РВВК. На ранніх стадіях кандидозу NLRP6 стимулює синтез IL-18, що в свою чергу веде до активації IL-22 та NLRP4, які знову ж таки посилюють синтез IL-18 на пізніх етапах РВВК. Такий механізм може призводити до встановлення постійного позитивного зв'язку, який призводить до затяжного запального процесу [17].

Блостейн А. та співавтори [11] також стверджують про генетичну схильність до РВВК. Перш за все, ідеться про поліморфізм манозозв'язуючого лектину (MBL2), який є частиною вродженого

імунітету. Недостатність активності MBL2 збільшує ризик РВБК у чотири рази. Собель Дж. 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. Це у свою чергу зменшує кількість збудника у статевих шляхах. Розатті Д. та співавтори [17] також повідомляли про поліморфізм гена (MBL2), який частіше спостерігали у пацієнтів з 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 цитокинів в організмі хазяїна [27]. Бабула О. 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 зростає, в той час як інші показують, що кількість MBL знижується у жінок, хворих на РВБК [28, 29, 30]. З іншого боку, Хаммад Н. М. 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 пацієнтів. 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. Бабула О. та співавтори [28] досліджували вагінальні виділення і дійшли висновку, що при РВБК кількість MBL знижується порівняно з контролем. Хеніч Е. 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 ж автори повідомляють, що важко точно визначити та стандартизувати MBL у вагінальному секреті, оскільки його склад змінюється залежно від менструального циклу.

Хеніч Е. та співавтори [29] повідомляли, що середня концентрація MBL у крові жінок за 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. Ці ж 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 з РВБК. У різних дослідженнях зустрічаються поодинокі 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 цитокини IL-1, IL-18, поліморфізм цього гена часто зустрічали у пацієток за РВБК [11].

У дослідженнях при обстеженні жінок, дійшли висновку, що мутація гена CLEC7A призводить до порушення функції цитокинів і, як наслідок, – рецидивуючих інфекцій слизових оболонок [32]. В експериментах, що були проведені на мишах, спостерігали посилення грибового ураження у групі тварин з порушеннями рецепторів β -глюкану та дектину-1 [33, 34].

На основі дослідження профілю цитокинів (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 цитокинів. 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 основі таких 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 людей свідчать про те, що при РВБК рідко спостерігали дефіцит імунної реакції на грибових 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 пацієнтів 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 (протеїнази і фосфоліпази), 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%). З досліджень відомо, 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*. З досліджень відомо, що 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 ізолятах *C. glabrata* було виявлено такий же фактор вірулентності. В цілому, 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 лікареві, – це протигрибкові препарати [16].

Свідінкі А. 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 пацієток 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 в основному локалізувалася у вагінальному секреті.

Висновки. У висновках хочемо зазначити, що РВВК залишається актуальним питанням у практиці лікаря акушера-гінеколога. На сьогоднішній день є начасним 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 призведе 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.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Коновалова, Т. С., & Степаненко, В. І. Рациональна етіотропна, патогенетична 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. Щерба, 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. Здоров'є жінчини, (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. Здоров'є жінчини №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 as a 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.
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. Henić, E., Thiel, S., & Mårdh, 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. 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., Verstraelen, 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.