

Доцент кафедры иммунологии и аллергологии СГМУ к.м.н. ЧЕРЕВКО Н.А.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ:

- ✓ Понятна ли проблема...
- ✓ Особенности иммунитета у женщин
- ✓Ошибки иммунитета или хитрость грибов
- ✓ Рецидивирующий кандидоз приговор вторичный иммунодефицит
- ✓ Что делать?
- ✓ Великий компромисс : Дифлюкан и иммунореабилитация
- ✓ Возможные выводы и дальнейшие шаги

МИКОЗЫ - болезни прогресса медицины.

- ✓ Проблемы с 50х г. 20 века: микозы внутренних органов, нервной системы, половых органов (антибиотики, лек.терапия, экология)
- ✓ Частота их не имеет тенденции к снижению (рост иммунодефицитов – хронизация и генерализация процессов)
- ✓ Протекают скрыто, без общей интоксикации и выраженного болевого синдрома
- ✓ Преимущественно поздняя диагностика и лечение распространены самодигностика и самолечение
- ✓ Реализация аутоиммунных и онкологических заболеваний
- ✓ Грибковые инфекции нижнего отдела полового тракта женщин играют значительную роль в общей проблеме воспалительных гинекологических заболеваний
- ✓ Формирование различных осложнений на уровне шейки матки, тела матки, придатков матки.
- ✓ Неэффективность моноэтиотропной терапии.

Этиология инфекций нижнего отдела полового тракта женщин



КОМПОНЕНТЫ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

СЕКРЕЦИЯ СЛИЗИ

Отделяемое влагалища считается нормальным, если его количество постоянно, и оно не имеет ни цвета, ни запаха

СЛАБОКИСЛАЯ рН

В норме pH влагалищной жидкости лежит в диапазоне 3,8-4,5. При смещении pH в щелочную сторону начинается усиленный рост условно-патогенных микроорганизмов

ВЛАГАЛИЩНАЯ ФЛОРА

доминируют ацидофильные лактобактерии (до 95%), бифидобактерии, пептострептококи и пропионобактерии - обеспечивая кислотность среды. Соотношение анаэробы/аэробы 2:1-5:1. Синтезируют мурамилдепептид, препятствуют адгезии патогенных микробов к слизистой, контролируют синтез АТ.

РАЗВИТАЯ СЛИЗИСТАЯ влагалища.

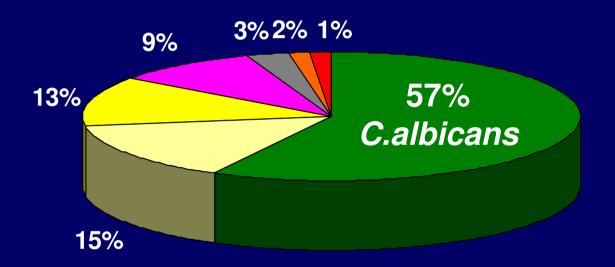
толщина слизистой зависит от уровня эстрогенов. Роль эпителиоцитов в продукции цитокинов

ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА

- ✓ **Клетки:** нейтрофилы и макрофаги + секреция цитокинов и фагоцитоз.
- ✓ Нормальные антитела, IgA, IgG
- **✓ Т –лф CD4+,CD8+**, регуляторные Т-лф.
- **✓ Цитокины** Т-лф.(INFγ, TNFα, IL-8,IL-6, IL-2,IL-12,IL-10,IL-4)
- ✓ Гормональные факторы
 - сложное взаимодействие женских половых гормонов и иммунной системы.

Особенности женщин: все факторы защиты влагалищной среды взаимосвязаны, иммуннологические реакции «подчинины» гормональному фону.

C.albicans остаётся основным возбудителем кандидоза (исследование ARTEMIS)



- C.albicans
- **■** C.glabrata
- C.parapsilosis
 C.tropicalis

- C.krusei
- C.lusitaniae
- Candida spp

M.A.Pfaller et al. Activities of Fluconazole and Voriconazole against 1,586 Recent Clinical Isolates of *Candida* Species Determined by Broth Microdilution, Disk Diffusion, and Etest Methods: Report from The ARTEMIS Global Antifungal Suceptibility Program, 2001.

Возбудители вагинального кандидоза

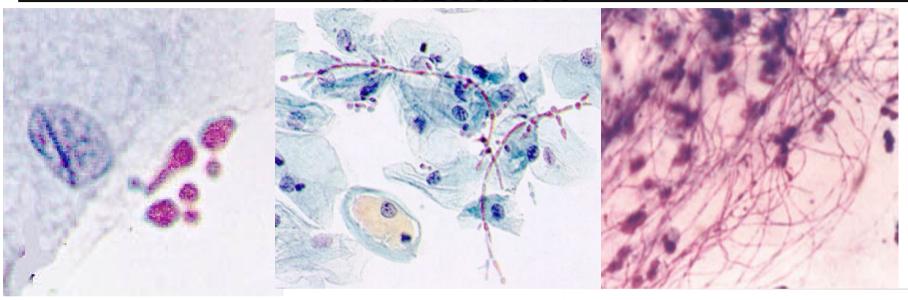


150 видов С. glabrata С. krusei С. tropicals С. parapsilosis Candida albicans – 80-92% С.lusitaniae

C.albicans - нормальный компонент флоры влагалища, кожи и кишечника,

Свыше 40% женщин имеют *C.albicans* в составе вагинальной флоры, но не имеют никаких симптомов болезни.

ОСОБЕНОСТИ КАНДИДОЗНОЙ ИНВАЗИИ



Candida — одноклеточные аэробы. Молодые клетки имеют округлую форму -"споры", зрелые — удлинённую. В зависимости от условий - "споры" или - почкующийся псевдомицелий. Патогенность связана с 3 ферментами (коагулаза, каталазы и казеиназа). Инвазивность зависит от адгезии грибов на эпителиоцитах. Способны изменять клеточный иммунный ответ. Имеют родственные АГ, супрессорные белки.

Факторы риска инвазивного кандидоза

- Антибиотики широкого спектра ≥ 4 дней
- Колонизация Candida ≥ 2 локусов
- Кандидурия > 100 000 колоний/мл
- Вирусные хронические инфекции
- Абдоминальная хирургия
- Катетеризация центральной вены
- Полное парентеральное питание

- Нейтропения, лейкопения
- Железодефицитная анемия
- Иммунодефициты
- Длительная гормональная контрацептивная терапия
- •Цитостатическая химиотерапия
- Новообразования
- Применение кортикостероидов
- Радиотерапия
- Тяжелое повреждение или некроз тканей
- Сахарный диабет
- Аутоиммунный тиреоидит

Варианты противостояния грибов Candida и локального иммунитета

- ✓ Кандидоносительство (равновесие с иммунитетом)
- ✓ **Острый кандидоз** (адекватный иммунный ответ, 28 дней, достаточно монотерапии Дифлюканом)
- ✓ Хронический рецидивирующий кандидоз (нарушение специфического иммунного ответа)
- ✓ Вульвовагинальный кандидоз при беременности (особенности супрессорного режима функционирования иммунной системы)
- ✓ Генерализованный кандидоз (комбинированные нарушения иммунного ответа)

ОШИБКИ ИММУНИТЕТА

прикрепление грибов к поверхности слизистой оболочки, ингибитор-маннан клеточной стенки С. *Albicans*

цитокины, адгезивные молекулы

колонизацией и внедрение в эпителий, преодоление эпителиального барьера

фагоцитоз, лизоцим,INFγ, TNFα

преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов и проникновение в сосуды, гематогенную диссеминацию с поражением различных органов и систем

системные показатели специфического иммунитета

белок p43 гриба C. albicans стимулирует синтез цитокинов IL-4 и IL-10 Формирование Th2-ответа, синтез IgE- сенсибилизации к АГ. Формирование ГНТ. ГЗТ. Аутоантител.

апоптоз поврежденных клеток, Тлф CD8+, CD4+, эстрогензависимое нарушение экспрессии интегринов Т-лф., секреции цитокинов

Клиническая картина вагинального кандидоза

- ✓ отечность, гиперемия слизистых оболочек вульвы, вагины, экто- и эндоцервикса
- ✓ вагинальные выделения с примесью творожистых масс
- ✓ трещины, эрозии, язвы на слизистых оболочках и коже наружных половых органов
- ✓ налеты беловато-серого цвета
- ✓ Боли при мочеиспускании, усилением зуда во время сна или после водных процедур и полового акта;
- ✓ Боли при половом акте

Когда клиницист должен думать о вторичном иммунодефиците

Нарушения иммунного ответа на разных его этапах:

- 1.Неправильное распознавание чужих и своих АГ(условнопатогенные штаммы)
- 2. Нарушение цитокиновой направленности иммунного ответа
- 3. Нарушение процессов элиминации АГ

Диагностируются как функциональные или структурные дефекты при оценки иммунологических показателей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ:

рецидивирование однотипной инфекции с однотипной локализацией более 4 — 5 раз в год, с неэффективностью от применения традиционной этиотропной терапии.

«РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ КАНДИДОЗ» - это вторичный иммунодефицит

почему?

Течение кандидоза длительное, заболевание нередко длится месяцы и даже годы

Грибы рода *Candida* относятся к полноценным Т-зависимым АГ. Т-зависимые АГ: вирусы, внутриклеточные бактерии (хламидии и т.п.), простейшие, паразиты, измененные собственные антигены(онко-, ауто-)

вывод: ассоциации антигенов неизбежны при длительном рецидивировании даже одного из них.

диагностически - сочетание бактериальновирусных-грибковых поражений - дефект иммунной системы. Грибковая инфекция, которая может присутствовать в ассоциате, является маскировкой для других ИППП.

КЛИНИЧЕСКИ - неэффективность от традиционной моноэтиотропной терапии

Общие принципы терапии больных с ВИД при вагинальном кандидозе

Основным решением ДЛЯ НаЗНаЧения иммуномодуляторов должна служить клиническая картина ВИД, характеризующаяся наличием хронических, вялотекущих и трудно поддающихся обычному лечению инфекционно-воспалительных процессов

Иммуномодуляторы, не применяются в виде монотерапии и являются составной частью комплексного лечения включая **ЭТИОТРОПНУЮ теарпию**

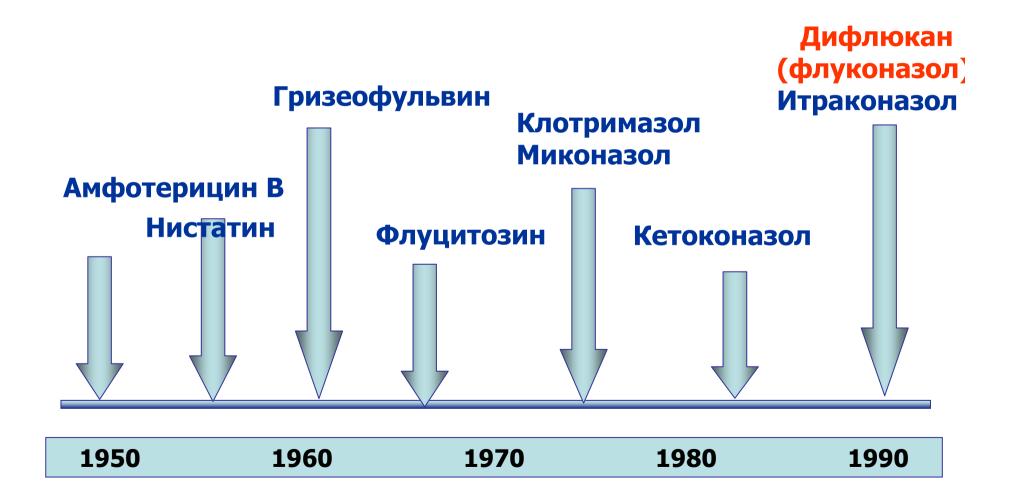
Иммунореабилитация (метаболическая, антиоксидантная терапия, витамины, вакцинация)

Динамическое наблюдение. Длительность иммунореабилитации определяется восстановлением клинико-иммунологических показателей

Что делать? Диагностика и лечение рецидивирующего вагинального кандидоза должно быть комплексным

	комплексным	
элиминация возбудителя	Этиотропная терапия	
реабилитация функциональной активности и количества нейтрофилов(количества, микробицидности)	Заместительные цитокины, стимуляторы лейкопоэза	
реабилитация клеточного звена (пролиферация, дифференцировка Т-лф.)	Тимопоэтины	
реабилитация цитокинового профиля, контролирующего функциональную активность Т-лф CD4+ , Т-лф CD8+	Цитокины	
снижение аллергической сенсибилизации к антигену	Специфическая иммунотерапия	
восстановление (репарация) эпителия	Антигипоксанты, репаранты	
восстановление микробного числа симбиотов	Пребиотики, пробиотики	

Этиотропная терапия: эволюция противогрибковых препаратов

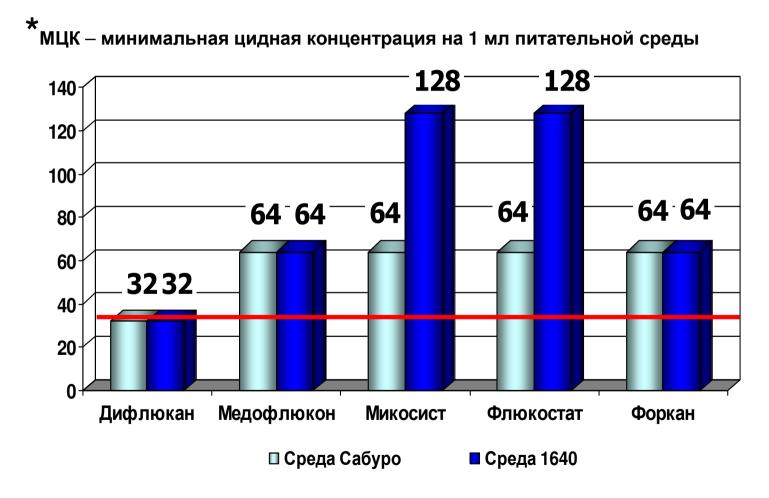


Свойства и преимущества флуконазола

Свойство	Преимущество
Высокая биодоступность (> 90%)	Не зависит от приема пищи, нет необходимости задумываться, когда принять капсулу
Широкий спектр действия	Гарантированность лечения большинства микотических инфекций
Выведение через почки в неизмененном виде, не метаболизируется в печени	Высокая безопасность препарата, его хорошая переносимость, можно применять даже при наличии заболеваний печени
Прием препарата не зависит от приема пищи	Нет необходимости задумываться, когда принять капсулу
Однократное применение, период выведения 30 часов	Удобство и простота применения, принимаещь тогда, когда удобно; лечение быстрое
Кислотность не влияет на усвоение	Нет необходимости задумываться, когда вы принимаете Н2-блокаторы и антациды; есть ли гастрит

Особенности фарм.рынка в Россиии- свободный выбор дженериков.

В опытах *in vitro* для одинакового подавления тест-культур *Candida* требовалась в 2-4 разабольшая концентрация* дженериков по сравнению с Дифлюканом



Васильева Н.В., Выборнова И.В., Елинов Н.П. Проблемы медицинской микологии. Том 4, №2, 2002: 43-44.



Дифлюкан: многочисленные исследования и большой клинический опыт во всём мире с 1992 г.

- ✓ Безопасность и эффективность Дифлюкана в дозе 150 мг для лечения вульвовагинального кандидоза оценена в десятках исследований, проведённых в 19 странах
- ✓ Включено около 5000 пациенток, включая плацебо.
- ✓ Положительный клинический эффект был достигнут у 94% пациенток, получавших Дифлюкан
- √ 85% достигли микологического излечения
- ✓ Доказанная безопасность при длительном применении от 4 до 12 месяцев.

C.de losReyes et al. Clinical experience with single-dose fl uconazole in vaginal candidiasis. A review of the worldwide database. Int J Gynecol Obstet. 1992, 37 (Suppl): 9—15.

ДИФЛЮКАН Формы выпуска



- ✓ *Дифлюкан* капсулы 150 мг №1
- ✓ **Дифлюкан** капсулы 50 мг №7
- ✓ **Дифлюкан** для внутривенного введения 2 мг/мл 50 мл
- ✓ **Дифлюкан** порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь 50 мг/5 мл (порошок для 35 мл)

иммунотропная терапия

Препараты	Основное направление действия
СУПЕРЛИМФ (местное)	Цитокиновая регуляция врожденного и специфического иммунитета Выпуск: раствор для орошения, свечи
ГЕПОН (местное)	Повышает функциональную активность фибробластов, нейтрофилов, макрофагов, макрофагов, макрофагов, макрофагов, метелиоцитов. Выпуск: ампулы с сух. В-Ом, крем
ВИФЕРОН (местное, системное)	Регуляция системы интерферонов, активация NK-лф,функций нф, мембранстабилизация Выпуск: свечи
ГАЛАВИТ (местное, системное)	Активация ММС, врожденного иммунитета Выпуск: свечи, ампулы

иммунотропная терапия

Препараты	Основное направление действия
ИМУНОФАН (системное)	Восстанавливает активность CD4+,CD8+, продукцию цитокинов , андиоксидант, гепатопротектор. Выпсук: ампулы p-p
ПОЛИОКСИДОНИЙ (системное, местное)	Повышает активность макрофагов, от при темонокси нейтрофилов, цитокинов, дезинтоксикацию. Выпуск: свечи, амп.р-р, табл.
РОНКОЛЕЙКИН (системное, местное)	Реабилитация Тh1 - ответа, CD4+,CD8+, синтей INFγ, MIF Выпуск: ампулы (в/в, подкожно, перорально)

ТЕРАПИЯ ЭТИОТРОПНАЯ + ИММУНОТРОПНАЯ

ДИФЛЮКАН(флуконазол) в комбинации:

- √ с цитокинами
- ✓ с тимопоэтинами
- ✓ с активаторами ММС
- ✓ вакцинация
- ✓ при тяжелых формах ВИД пентаглобин в/в, иммуноглобулин в/в

выводы

- ✓ C.albicans остаётся основным возбудителем кандидоза, опасен хронизацией процесса
- ✓ Дифлюкан при адекватной дозировке действует против большинства грибов рода Candida, включая C.albicans, C.glabrata, C.parapsilosis и C.tropicalis (исключая C.krusei)
- ✓ Эффективен при комбинированной терапии Дифлюкан безопасен даже при длительном применении 4-12 мес.
- ✓ В опытах *in vitro* дженерики Дифлюкана уступали ему по активности против использованных чувствительных тест-культур Candida species в 2 и более раза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ











адекватная комбинированная этиотропная и иммунопатогенетическая терапия

ЗАЛОГ УСПЕХА ЛЕЧЕНИЯ