

Возможности локальной терапии рецидивирующего кандидоза на фоне смешанного вагинального дисбиоза

И.О. Боровиков[✉], bio2302@mail.ru, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда
Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. В статье рассмотрен опыт лечения пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в сочетании со смешанным вагинальным дисбиозом – вариант комплексной локальной терапии препаратами, содержащими сертаконазол нитрат и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат.

Цель. Оценить эффективность местной терапии пациенток с рецидивирующей формой вульвовагинального кандидоза на фоне смешанного неспецифического вагинального дисбиоза.

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование оценки результатов лечения препаратами, содержащими сертаконазол нитрат в дозе 300 мг (Флюковаг[®], вагинальные суппозитории 2 раза с промежутком в 7 дней) и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат в дозе 15 мг (Мирамистин[®], вагинальные суппозитории 1 раз в сутки на ночь в течение 10 дней) женщин со смешанными неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища на фоне рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (n = 68). Методы: оценка состояния вагинальной микрофлоры – ПЦР «АмплиПрайм[®] ФлороЦеноз / Бактериальный вагиноз-FL» (ООО «НекстБио», Российская Федерация), pH вагинального секрета, критерии Hay – Ison, оценка чувствительности к антимикотикам *Candida spp.* (стандарты NCCLS).

Результаты и обсуждение. Представленный опыт локальной комплексной терапии пациенток с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом в сочетании со смешанным вагинальным дисбиозом с использованием препаратов, содержащих сертаконазол нитрат (Флюковаг[®]) и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат (Мирамистин[®]), с последующей контаминацией пробиотиком показал высокую клиническую (94,1 ± 2,3%) и микробиологическую (81,9 ± 2,1%) эффективность, сопровождающуюся безопасностью и удовлетворительной комплаентностью.

Заключение. Комплексный подход к лечению смешанных неспецифических форм вагинального дисбиоза на фоне рецидивирующего вульвовагинального кандидоза обладает высокой клинической эффективностью и удовлетворительным комплаенсом.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, смешанный вагинальный дисбиоз, сертаконазол нитрат, Флюковаг[®], бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид

Для цитирования: Боровиков ИО, Куценко ИИ, Боровикова ОИ, Андреева АА, Филиппова ЛА, Авакимян ВА, Никогда ЮВ. Возможности локальной терапии рецидивирующего кандидоза на фоне смешанного вагинального дисбиоза. *Медицинский совет.* 2023;17(15):83–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-295>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of local therapy of recurrent candidiasis against the background of mixed vaginal dysbiosis

Igor O. Borovikov[✉], bio2302@mail.ru, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova, Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. The article describes the experience of treating patients with recurrent vulvovaginal candidosis combined with mixed vaginal dysbiosis using a variant of complex local therapy with drugs containing sertaconazole nitrate and benzyl-dimethyl-[3-(myristoylamino) propyl] ammonium chloride monohydrate.

Aim. To evaluate the efficacy of local therapy in patients with recurrent vulvovaginal candidosis with underlying mixed non-specific vaginal dysbiosis.

Materials and methods. A prospective open randomized clinical trial to evaluate the outcomes of treatment with drugs containing sertaconazole nitrate at a dose of 300 mg (Flucovag[®], vaginal suppositories, two times with an interval of 7 days) and benzyl-dimethyl-[3-(myristoylamino)propyl] ammonium chloride monohydrate at a dose of 15 mg (Miramistin[®] vaginal suppositories once a day at bedtime for 10 days) in women with mixed nonspecific infectious vaginal diseases with underlying recurrent vulvovaginal candidosis (n = 68) was conducted. Methods: vaginal microbiota evaluation with AmpliPrime[®] Florocenosis/Bacterial vaginosis-FL PCR (NextBio LLC, Russian Federation), vaginal pH, Hay/Ison scoring criteria, antimycotic sensitivity evaluation against *Candida spp.* (NCCLS standards).

Results and discussion. This kind of local complex therapy in patients with recurrent vulvovaginal candidosis combined with mixed vaginal dysbiosis using drugs containing sertaconazole nitrate (Flucovag[®]) and benzyl-dimethyl[3-(myristoylamino)

propyl]ammonium chloride monohydrate (Miramistin®), followed by probiotic contamination showed high clinical ($94.1 \pm 2.3\%$) and microbiological ($81.9 \pm 2.1\%$) efficacy combined with safety and satisfactory compliance.

Conclusion. A comprehensive approach to the treatment of mixed nonspecific vaginal dysbiosis with underlying recurrent vulvovaginal candidosis showed high clinical efficacy and satisfactory compliance.

Keywords: recurrent vulvovaginal candidosis, mixed vaginal dysbiosis, Flucovag®, benzyl-dimethyl[3-(myristoylamino)propyl] ammonium chloride, sertaconazole nitrate

For citation: Borovikov IO, Kutsenko II, Borovikova OI, Andreeva AA, Filippova LA, Avakimyan VA, Nikogda JV. Possibilities of local therapy of recurrent candidiasis against the background of mixed vaginal dysbiosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(15):83–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-295>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВБК) и неспецифический вульвовагинит / вагинальный дисбиоз являются одной из наиболее распространенных причин обращения женщин к врачам – акушерам-гинекологам: около 75–80% женщин имеют эпизод кандидозного вагинита по крайней мере один раз в течение жизни, а у 9–45% из них вульвовагинальный кандидоз носит рецидивирующий характер, что способствует формированию высокого стрессового уровня у таких пациенток [1–3].

Обычно ВБК индуцируется различными провоцирующими факторами, включая факторы хозяина, локальные иммунные механизмы, соматическую патологию, беременность, изменение биохимического состава вагинального секрета, нерациональную антибактериальную терапию, дисгормональные расстройства и различный уровень сексуальной активности [4–6]. При этом в большинстве случаев не представляется возможным определить тот или иной триггер, ответственный за рецидив [1, 3, 5]. Несмотря на то что в России преобладающим видом, ответственным за проявления ВБК, является *Candida albicans*, все больше исследований подтверждают наличие других (*non-albicans*) видов грибов семейства *Candida*, таких как *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. parapsilosis*, которые довольно часто отвечают за рецидивирующее течение заболевания [6–8]. При этом инфекции, вызванные *non-albicans*-штаммами *Candida*, часто не реагируют на обычные дозы антимикотиков первой линии, что требует альтернативных подходов к терапии [9–11].

Еще одной проблемой современной клинической гинекологии является распространение смешанных форм вульвовагинальной инфекции, когда на фоне персистирующей кандидозной флоры развивается другая патогенная и особенно условно-патогенная микрофлора, способствующая образованию патологических сообществ, бактериальной биопленки на эпителиоцитах влагалища, что не только усложняет этиологическую диагностику такого рода патологических процессов, но и серьезно мешает проведению этиотропной терапии [7–9]. Неспецифические смешанные вагинальные инфекции в настоящее время становятся все более актуальной проблемой, они широко распространены (30–80% от всех инфекционных заболеваний вульвы и влагалища) и способны не только

клинически изменять состояние женщины за счет наличия патологических выделений из влагалища, неприятного запаха, зуда и диспареунии, но также быть кофактором в репликации вирусов, ответственных за злокачественную неопластическую трансформацию, и отрицательно влиять на фертильность [2, 4, 12].

Для лечения смешанной неспецифической вульвовагинальной инфекции необходим комплексный подход для наиболее широкого поражения патологических этиологических факторов со способностью к разрушению биопленки, но с минимальным влиянием на лактофлору влагалища [3, 5, 13–15]. Однако наиболее распространенные вагинальные лекарственные формы (кремы, таблетки и растворы) имеют ряд недостатков, таких как вытекание из влагалища и короткое время действия, требующее длительного применения. Данные неудобства могут быть преодолены путем применения препаратов с высокими мукоадгезивными свойствами, что увеличивает длительность их воздействия и всасывание через слизистую оболочку влагалища [3, 7, 16]. Такими свойствами обладает препарат в виде вагинальных суппозиторий, содержащий сертаконазола нитрат (Флюковаг®) и являющийся производным имидазола и бензотиофена, который не только обладает широким (фунгицидным и фунгистатическим) спектром действия в отношении грибов рода *Candida spp.* (в том числе *non-albicans*), но и способствует элиминации патогенной и условно-патогенной микрофлоры нижнего отдела гениталий, таких как *Streptococcus*, *Staphylococcus*, а также *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus faecalis* и *Bacteroides*, за счет способности подавлять синтез эргостерола, входящего в состав мембран грибковых и бактериальных клеток, одновременно конкурируя с другим их компонентом – триптофаном, что приводит к дезорганизации и увеличению проницаемости клеточной мембраны, деструкции и элиминации микроорганизма [17–19]. Кроме того, бензотиофен обладает высокими липофильными свойствами, что помогает проникновению препарата в ткани, способствует уменьшению симптомов воспаления. При этом данный лекарственный препарат не подавляет жизнеспособность лактобактерий [18].

Учитывая, что одной из наиболее серьезных проблем медицины является устойчивость к существующим на данный момент антибактериальным препаратам, все больше

внимания уделяется антисептическим средствам, для которых эта проблема не так актуальна. И в данной ситуации особенно интересным является локальное применение такого соединения, как бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид, известного под названием Мирамистин®, обладающего широким спектром антимикробного и даже антимикотического и противовирусного действия, оказывающего бактерицидное действие в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, а также анаэробных бактерий (самостоятельно, в ассоциациях и биопленке), включая штаммы с резистентностью к антибиотикам [20]. При этом не было проведено широких исследований по эффективности применения влагалищных (в виде суппозиториев) форм этого препарата.

Цель исследования – оценить эффективность местной терапии пациенток с рецидивирующей формой ВВК на фоне смешанного неспецифического вагинального дисбиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное открытое рандомизированное клиническое. Обследованы женщины ($n = 68$) с диагнозом «смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища» (шифры по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища; N76.1 Подострый и хронический вагинит; B37.3 Кандидоз вульвы и вагины), проведено их лечение. Обследование согласно приказу Минздрава России №1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клиническим протоколам «Бактериальный вагиноз» (год утверждения 2022), «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы» (год утверждения 2021). Исследовательская клиника – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета.

Исследуемые получали локальную комплексную антимикотическую и антибактериальную терапию двумя препаратами:

1) антимикотическое средство, содержащее сертаконазол нитрат в дозе 300 мг (Флюковаг®, АО «Отисифарм», Россия; код анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ): G01AF (производные имидазола) №ЛП-007371 от 08.09.2021), – вагинальные суппозитории 2 раза с промежутком в 7 дней;

2) антисептическое средство бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид хлорид моногидрат в дозе 15 мг (Мирамистин®, ООО «ИНФАМЕД», Россия; код АТХ: G01AX (противомикробные препараты и антисептики другие) №ЛП-008114 от 28.04.2022) – вагинальные суппозитории 1 раз в сутки на ночь в течение 10 дней.

После основного лечения проводилась контаминация пробиотиком, содержащим лактобактерии. Всего исследуемые пациентки совершали 5 визитов (табл. 1).

Основные критерии включения:

- клинико-anamnestические признаки рецидивирующего ВВК (3 и более обострения в год на протяжении 3 и более лет), признаки вагинального дисбиоза;
- верификация *Candida spp.*, ПЦР-детекция (полимеразная цепная реакция) микрофлоры, ассоциированной с вагинальным дисбиозом;
- информированное добровольное согласие.

Методы исследования: бактериоскопия соскобов из уретры, влагалища и цервикального канала (окраска по Граму) с оценкой микробиоценоза по критериям Найт – Исон (4 степени); pH-метрия вагинального содержимого (экспресс-тест FemExam – диапазон 3,0–7,0). ПЦР-анализ в режиме реального времени проводился на отечественной тест-системе («АмплиПрайм® ФлороЦеноз / Бактериальный вагиноз-FL»). Детекция *Candida spp.* – методы прямой микроскопии и культуральный с определением чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам – протокол CLSIM27-A3 (метод микроразведений в жидких питательных средах с титрованием субстанции антимикотиков в концентрациях от 128 до 0,03 мкг/мл) – стандарт NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards).

Критерии эффективности лечения: исчезновение клинической симптоматики и микробиологическая санация, отсутствие рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения.

Комплаентность лечения оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала

● **Таблица 1.** График исследований пациенток

● **Table 1.** Patient research schedule

Исследование	Визит (день)				
	1	2 (3–4-й день)	3 (14-й день после окончания терапии)	4 (3-й месяц после окончания терапии)	5 (6-й месяц после окончания терапии)
Информированное согласие, сбор анамнеза, обследование (приказ МЗ РФ 1130н, КП), забор биологического материала	+	–	–	–	–
Верификация диагноза → рандомизация → назначение лечения	–	+	–	–	–
Оценка вагинальной микрофлоры (pH, микроскопия, полимеразная цепная реакция, культуральный – <i>Candida spp.</i>)	–	+	+	+	+
Контроль эффективности терапии и комплаенса	–	–	+	+	+

Мориски – Грина) [21, 22], также определялось наличие нежелательных побочных явлений в виде аллергических и общесоматических реакций.

Анализ полученных данных: методы описательной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки (различия считались достоверными при $p < 0,05$).

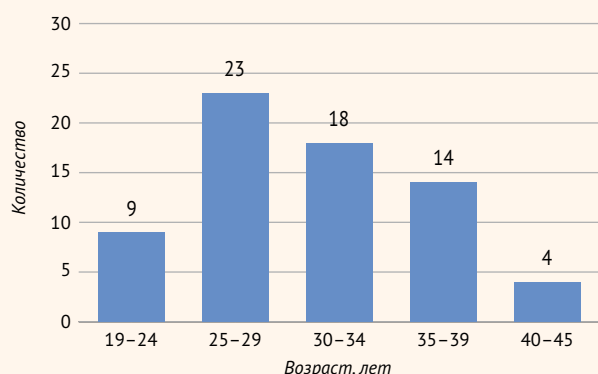
РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдалось 68 женщин (средний возраст $26,4 \pm 3,1$ года) с диагнозом «смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища» и «рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз» (рис. 1).

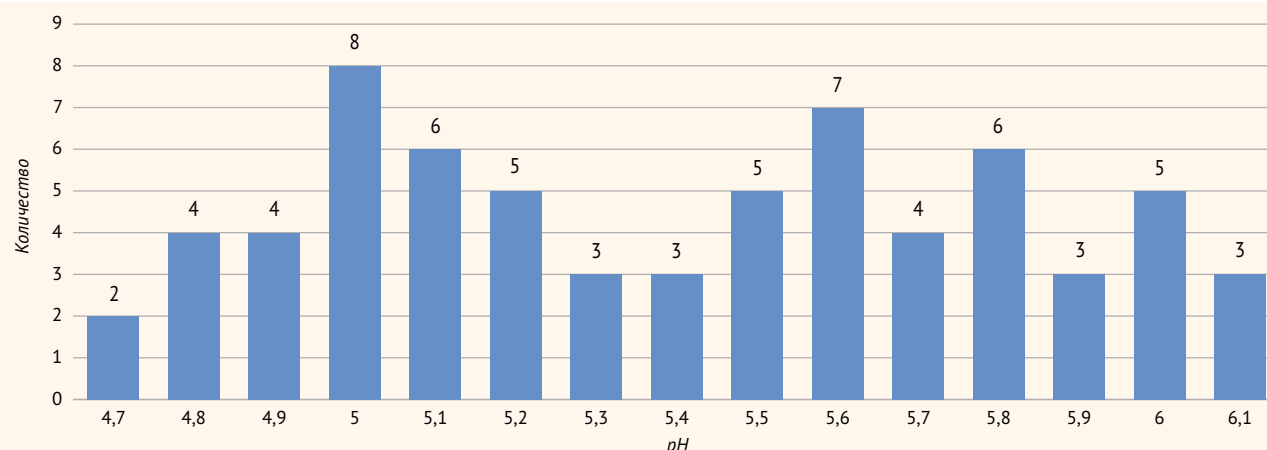
Средняя длительность генитального кандидоза составляла $3,8 \pm 1,5$ года (95% доверительный интервал (ДИ) 3–8 лет), частота рецидивов была в среднем $3,9 \pm 1,4$ раза в год (95% ДИ 3–6).

Субъективными клиническими признаками заболевания являлись предъявляемые большинством женщин исследуемой группы жалобы на патологические выделения различной интенсивности из половых путей с неприятным запахом (92,6%; 63/68), зуд в области вульвы и влагалища (88,2%; 60/68), болезненность при мочеиспускании (45,6%; 31/68) и во время полового акта

● **Рисунок 1.** Распределение пациенток по возрасту
● **Figure 1.** Patients' age distribution



● **Рисунок 2.** pH вагинального секрета
● **Figure 2.** pH of vaginal secretion



(диспареуния) (64,7%; 44/68). Объективное гинекологическое исследование у всех (100%) пациенток показало воспалительный процесс в области влагалища, сопровождающийся гиперемией, отеком слизистой и патологическим характером белей; цервицит диагностирован у 47,1% (32/68) пациенток.

Исследование кислотности вагинального секрета показало средний pH у исследуемого контингента пациенток – $4,9 \pm 1,2$ (95% ДИ 4,7–6,1; $p < 0,05$), свидетельствующий, что, несмотря на верифицированный диагноз «рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз», у большинства пациенток детектируется ощелачивание вагинального секрета за счет присутствия анаэробной микрофлоры (рис. 2).

Микроскопическая картина соответствовала критериям вагинального дисбиоза на фоне грибковой контаминации: клетки, гифы или мицелий дрожжевых грибов определялись у 100% женщин, ключевые клетки – у 69,1% (47/68), повышенное количество (более 10 в поле зрения) кокковой флоры (грамположительные/грамотрицательные) – у 64,7% (44/68), палочковой – у 60,3% (41/68), клеток *Mobiluncus* – у 39,7% (27/68). Лактобациллярная микрофлора в достаточном количестве (не менее 5 в поле зрения) не определялась у всей когорты обследуемых.

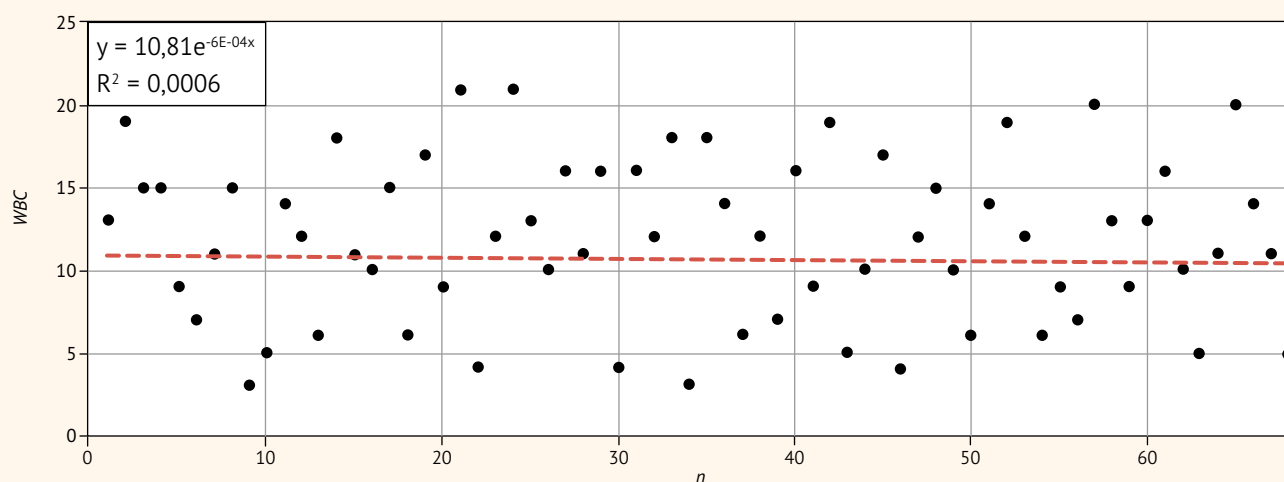
Среднее количество лейкоцитов во влагалищных мазках составляло $10,8 \pm 4,4$ с высоким разбросом значений (95% ДИ 4–21; $p < 0,05$) (рис. 3).

Оценка вагинального микробиоценоза (критерии Нану – Исон) показала вторую (промежуточную) и третью (бактериальный вагиноз) степень в 72,1% (49/68) и 27,9% (19/68) случаев соответственно.

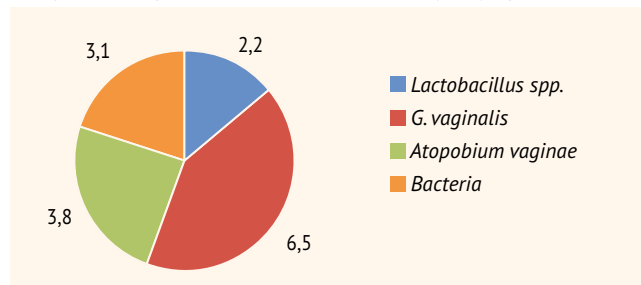
ПЦР-анализ в режиме реального времени у данного контингента женщин выявил преобладание анаэробной условно-патогенной флоры с измененным коэффициентом соотношений концентраций ДНК *Lactobacillus spp.* и *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, а также общего количества бактерий (*Bacteria*) (рис. 4).

Проведенное микробиологическое исследование показало, что преобладающим этиологическим фактором является *C. albicans* (самостоятельно и в ассоциациях – 76,5%), при этом клиническое значение имеют достаточно

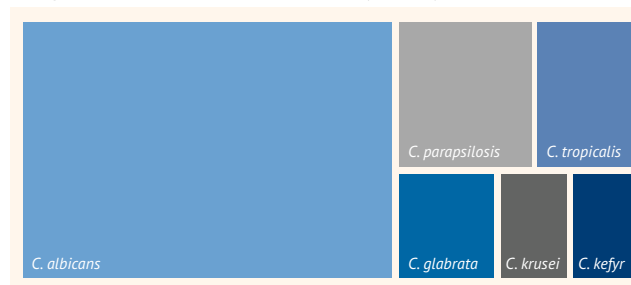
● **Рисунок 3.** Количество лейкоцитов в вагинальных мазках
 ● **Figure 3.** Number of white blood cells in vaginal smears



● **Рисунок 4.** Таксономия вагинальной микробиоты (ПЦР), lg GE/ml
 ● **Figure 4.** Vaginal microbiota taxonomy (PCR), lg GE/ml



● **Рисунок 5.** Таксономия грибов *Candida spp.* (n = 68)
 ● **Figure 5.** *Candida spp.* taxonomy (n = 68)



часто встречающиеся грибы *C. parapsilosis* – 16,2% и *C. tropicalis* – 11,8% (рис. 5).

Все выделенные у пациенток штаммы *C. albicans* оказались наиболее чувствительны к миконазолу и сертаконазолу (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для миконазола $\leq 0,125$ мкг/мл и менее, для сертаконазола $\leq 0,03$ мкг/мл и менее с количеством чувствительных штаммов 80,5 и 98,6% соответственно) (табл. 2).

Биопленки всех обнаруженных штаммов грибов были резистентны к кетоконазолу. Сертаконазол, по нашим данным, проявлял наибольшую активность к биопленкам и планктонным образцам всех детектируемых видов *Candida spp.*: выделено минимальное количество резистентных штаммов (чувствительность *C. parapsilosis* составила 92,8%, *C. tropicalis* – 94,7%, *C. glabrata* – 89,2%, *C. krusei* – 87,5%, *C. kefyr* – 91,4%).

Клиническая эффективность. Через 2 нед. (14-й день после окончания терапии) у всех пациенток отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение жалоб и клинических симптомов генитального кандидоза и неспецифического вагинального дисбиоза: патологические вагинальные выделения исчезли у 92,7% (63/68) пациенток, зуд – у 91,2% (62/68), а болезненность при половом акте и мочеиспускании – у 94,1% (64/68) и 98,5% (67/68) соответственно (рис. 6).

В течение полугодового мониторинга не было выявлено существенных изменений в клинической

симптоматике у исследуемого контингента женщин: патологические бели и ощущения в виде зуда в области вульвы и влагалища отмечены у 5,9% (4/68) пациенток, диспареуния – у 10,3% (7/68) и дизурия – у 4,4% (3/68) женщин.

После проведенной терапии (14-й день) pH вагинального секрета снизился и составил в среднем $4,1 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), оставаясь на уровне нормальных значений (в среднем $4,3 \pm 0,4$) на всем сроке мониторинга (6 мес.) (табл. 3). Высокие цифры pH (выше 4,5) оставались у 5,9% (4/68) пациенток.

Как указано выше, среднее количество лейкоцитов вагинальных мазков в среднем составляло $10,8 \pm 4,4$ в поле зрения, а через 14 дней после лечения данный параметр уменьшился почти в 2 раза и составил $5,8 \pm 1,4$ (значения нормы), и через 6 мес. также наблюдалась нормэргическая лейкоцитарная реакция – $7,9 \pm 1,6$ (табл. 3). При этом лейкоцитарную реакцию влагалища при смешанных вагинальных дисбиозах не следует рассматривать как диагностический признак эффективности терапии, что связано с разнородностью клинико-микробиологических проявлений при аэробно-анаэробной и кандидозной инфекциях.

Клеточный состав вагинального отделяемого у пациенток с рецидивирующим генитальным кандидозом на фоне неспецифического смешанного вагинального дисбиоза отличался низким цитологическим

● **Таблица 2.** Чувствительность *Candida spp.* к антимикотикам

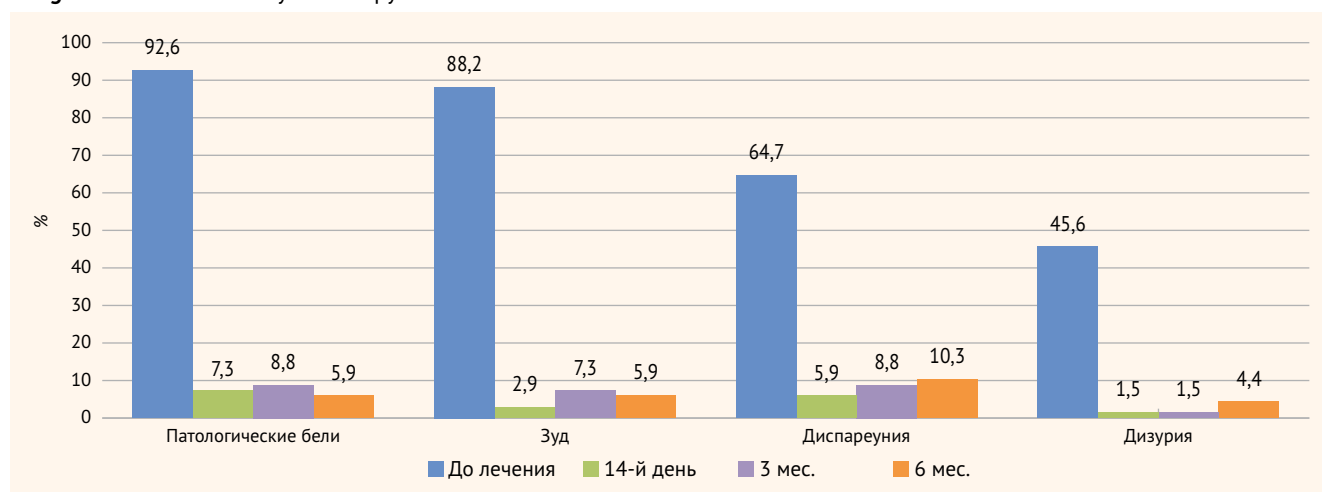
● **Table 2.** Antimycotics sensitivity *Candida spp.*

<i>Candida spp.</i>	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл								
	Miconazole			Ketoconazole			Sertaconazole		
	П-МИК	Б-МИК 50	Б-МИК 80	П-МИК	Б-МИК 50	Б-МИК 80	П-МИК	Б-МИК 50	Б-МИК 80
<i>C. albicans</i> (n = 52)	0,03–0,125	64–128	128	0,25–0,5	0,25–4	1–8	0,015–0,03	0,03–0,06	0,25
	80,5%			37,5%			98,6%		
<i>C. parapsilosis</i> (n = 11)	0,25	128	128	0,06–0,125	34–64	64	0,015–0,03	0,03–0,06	0,125–0,25
	58,6%			25,7%			92,8%		
<i>C. tropicalis</i> (n = 8)	0,25–0,5	0,5–4	1–8	0,03–4	64	128	0,015–0,03	0,25	0,25
	57,9%			31,6%			94,7%		
<i>C. glabrata</i> (n = 6)	0,03–0,06	16	32	0,25–0,5	0,5–4	1–8	0,03	0,06	0,03
	75,7%			21,6%			89,2%		
<i>C. krusei</i> (n = 4)	0,25	0,5–1	1	0,06–0,125	34–64	64	0,015	0,03	0,03
	37,5%			25,0%			87,5%		
<i>C. kefyr</i> (n = 4)	0,03–32	0,06	16	0,5	2	16	0,03	0,06	0,03
	69,7%			44,3%			91,4%		

Примечание. П-МИК – минимальная ингибирующая концентрация планктонных микроорганизмов; Б-МИК 50, Б-МИК 80 – концентрация антимикотика со снижением оптической плотности в биопленках на 50 и 80% соответственно.

● **Рисунок 6.** Клиническая эффективность терапии

● **Figure 6.** Clinical efficacy of therapy



● **Таблица 3.** Динамика pH, количества лейкоцитов и цитологического коэффициента вагинального секрета в процессе терапии

● **Table 3.** Dynamics of pH, leukocyte count and cytological coefficient of vaginal secretions during therapy

Этап лечения	pH	Количество лейкоцитов	Цитологический коэффициент
До лечения	4,9 ± 1,2	10,8 ± 4,4	0,8 ± 0,1
Через 14 дней	4,1 ± 0,3	5,8 ± 1,4	1,5 ± 0,2
Через 3 месяца	4,2 ± 0,6	7,3 ± 2,1	1,2 ± 0,1
Через 6 месяцев	4,3 ± 0,4	7,9 ± 1,6	1,1 ± 0,2

коэффициентом (количество лейкоцитов / количество эпителиальных клеток) – $0,8 \pm 0,1$ (табл. 3). Через 14 дней после терапии на фоне нормализации лейкоцитарной реакции слизистой влагалища произошло уменьшение клеток слущенного эпителия и увеличение цитологического коэффициента до $1,5 \pm 0,2$, что косвенно свидетельствует об активации репаративных процессов; через 6 мес. мониторинга среднее значение цитологического коэффициента составило $1,1 \pm 0,2$ (выше исходного).

Показанные клинические и микроскопические изменения в исследуемой когорте больных рецидивирующим генитальным кандидозом на фоне смешанного неспецифического вагинального дисбиоза показывают высокую

клиническую эффективность предлагаемой комплексной (антимикотической и антибактериальной) локальной терапии данной патологии.

Микробиологическая эффективность. Оценка вагинального биоценоза (критерии Hay – Ison) через 2 нед. после терапии показала нормоценоз (1-я степень) у 91,2% (62/68) пациенток, через 3 мес. количество таких пациенток незначительно уменьшилось – 86,8% (59/68) и к полугодовому сроку мониторинга составило 79,4% (54/68) (рис. 7).

Бактериоскопия вагинальных мазков на 14-й день после лечения выявила наличие клеток, гиф и мицелия *Candida spp.* у 8,8% (6/68) женщин, в течение полугодового мониторинга количество таких пациенток возросло соответственно до 16,2% (11/68) и 22,1% (15/68).

ПЦР-оценка клинической эффективности лечения смешанных вагинальных дисбиозов на фоне рецидивирующего ВВК через 14 дней после лечения зарегистрировала достоверное увеличение количества лактобактерий у пролеченных женщин: в среднем с $2,2 \pm 0,15$ до $10,4 \pm 2,3$ lg GE/ml ($p < 0,05$): пациентки с нормальным количеством лактофлоры составили 95,6% (65/68), что, по-видимому, было обусловлено назначением контаминационной терапии пробиотиком, содержащим лактобактерии. При этом в тот же промежуток времени отмечается существенное (более чем в 4 раза) снижение *G. vaginalis* – с $6,5 \pm 1,1$ до $1,4 \pm 0,15$ lg GE/ml ($p < 0,05$) (*G. vaginalis* выявлена у 6/68; 8,8% пациенток) и *A. vaginae* – с $3,8 \pm 0,6$ до $0,9 \pm 0,05$ lg GE/ml (детекция у 3/68; 4,4% женщин), а также грамположительной и грамотрицательной аэробной условно-патогенной микрофлоры (*Bacteria*) с $3,1 \pm 0,4$ до $0,3 \pm 0,01$ lg GE/ml ($p < 0,05$). Также на фоне проведенной терапии отмечено практически полное исчезновение количества грибов рода *Candida spp.* ($0,4 \pm 0,01$ lg GE/ml): их ДНК

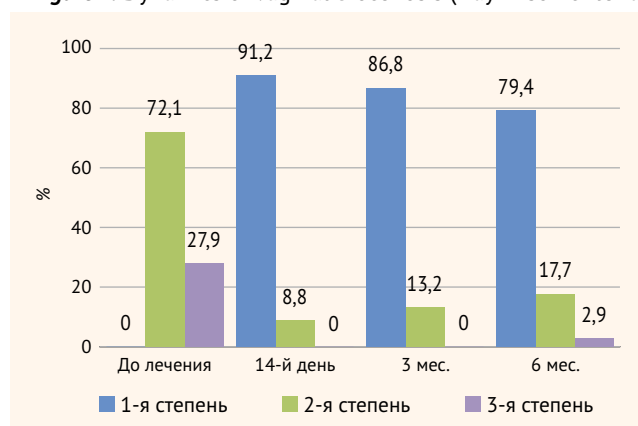
определена в минимальных количествах у 7/68 (10,3%) пациенток (рис. 8).

Через 6 мес. после лечения зафиксировано некоторое снижение количества ДНК лактобациллярной микрофлоры – $6,5 \pm 1,3$ lg GE/ml (отсутствие на данном сроке эффекта от терапии пробиотиками) с некоторым увеличением, не достигающим исходных значений, ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* – $2,7 \pm 0,5$ и $1,7 \pm 0,3$ lg GE/ml соответственно, а также условно-патогенной аэробной микрофлоры – $2,0 \pm 0,2$ lg GE/ml. ПЦР-детекция *G. vaginalis* на этом сроке отмечена у 11,8% (8/68) пациенток, *A. vaginae* – у 13,2% (9/68), а аэробной условно-патогенной микрофлоры (*Bacteria*) – у 10,3% (7/68) женщин.

Коэффициент соотношений (КС) ДНК лактофлоры и анаэробов (*G. vaginalis* и *Atopobium vag.*), исходно равный $0,3 \pm 0,15$ (КС менее 0,5 соответствует вагинальному дисбиозу), на 14-й день после окончания терапии вырос до $2,4 \pm 1,1$ (КС более 1 – вагинальный дисбиоз

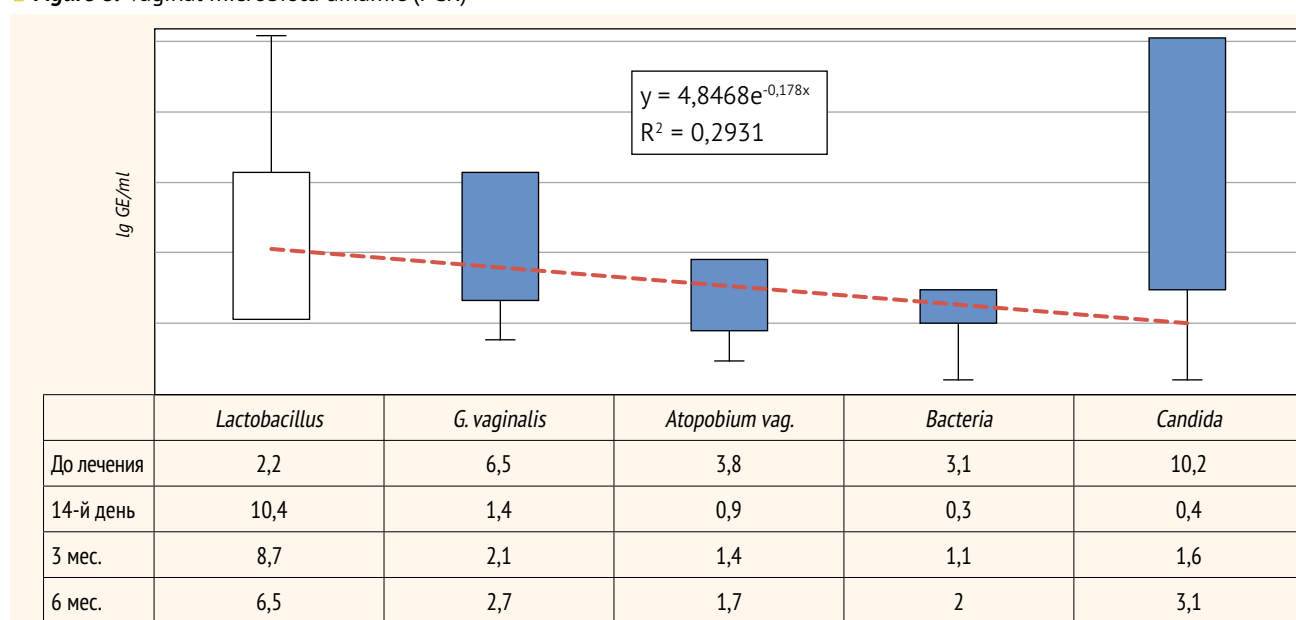
● **Рисунок 7.** Динамика вагинального биоценоза (критерии Hay – Ison)

● **Figure 7.** Dynamics of vaginal biocenosis (Hay – Ison criteria)



● **Рисунок 8.** Динамика вагинальной микробиоты (ПЦР)

● **Figure 8.** Vaginal microbiota dynamic (PCR)



не установлен), 6-месячная детекция показала некоторое снижение КС, не выходящее за пределы нормальных значений ($1,8 \pm 0,6$), что может свидетельствовать об эффективности предлагаемого комплексного лечения. КС ниже референсных значений (менее 0,5) при наблюдении в течение 6 мес. оставался у 13,2% (9/68) пациенток.

Анализ динамики штаммов *Candida spp.* выявил, что через 2 нед. после окончания лечения *C. albicans* (самостоятельно и в ассоциациях) детектировалась в клинических концентрациях у 7,3% (5/68) женщин (исходно 76,5%), а через 6 мес. таких пациенток стало 17,6% (12/68) – увеличилось в 2,4 раза (табл. 4). *C. parapsilosis*, обнаруживаемая исходно у 16,2% (11/68) пациенток, через 2 нед. после лечения выявлена лишь у 1 женщины (1,5%), а *C. tropicalis* и *C. glabrata* – у 2 (2,9%). При наблюдении в течение 6 мес. заметная отрицательная динамика отмечена для *C. albicans*, которая выявлена у 16,2% (11/68) женщин, что может, с одной стороны, быть объяснено устойчивостью данных грибов к предлагаемому антимикотику (хотя первичная детекция не выявила устойчивых штаммов, что подтверждает их отсутствие на 14-дневном сроке наблюдения), а с другой – нарушением локального гомеостаза влагалища, способствующего повторной контаминации данным видом грибов и рецидивам данной инфекции. *C. krusei* и *C. kefyr* после лечения не определялись на всех сроках мониторинга.

Таким образом, в ходе оценки результатов проведенной комплексной местной антимикотической и антисептической терапии выявлено, что у женщин со смешанным неспецифическим вагинальным дисбиозом и рецидивирующим генитальным кандидозом интравагинальное введение сертаконазола нитрата в дозе 300 мг (суппозитории Флюковаг®) и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрата в дозе 15 мг (суппозитории) показали высокую эффективность клинического и микробиологического излечения с длительной ремиссией.

Комплаентность. Системных побочных эффектов от проводимой терапии в ходе исследования не зарегистрировано. Удовлетворительный комплаенс терапии (4 балла по шкале Мориски – Грина) выявлен у 94,1% (64/68) пациенток. Среди нежелательных побочных эффектов отмечено жжение во время местного применения суппозитория Мирамистин® – 4,4% (3/68). При применении суппозитория Флюковаг® как системных, так и местных нежелательных проявлений не было зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирующие вульвовагинальные инфекции в настоящее время не только стали эпидемиологической и клинической проблемой, но и имеют серьезные социальные последствия [2, 11, 16, 22]. Понимание патогенетических механизмов их комменсализма, совместного образования биопленок, препятствия проникновению и адекватному терапевтическому воздействию наиболее распространенных лекарственных средств необходимо для разработки эффективных стратегий их терапии. Всемирная организация здравоохранения и Центр по контролю за заболеваниями (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) предоставляют ежегодно обновляющиеся рекомендации по менеджменту состояний, проявляющихся патологическими вагинальными выделениями¹ [22, 23]. При этом, несмотря на широкое применение антибактериальных и противогрибковых препаратов, не происходит существенного сдвига в количестве вагинальных инфекций, а, наоборот, увеличивается количество хронических рецидивирующих течений с детектируемой смешанной (аэробно-анаэробно-грибковой) условно-патогенной микрофлорой [1, 5, 11, 24]. Это можно объяснить, с одной стороны, неправильно установленным диагнозом без учета всех комменсальных микроорганизмов, участвующих в патогенезе заболевания, и, соответственно, с другой стороны, назначением неправильного лечения, которое способствует возникновению устойчивых штаммов микроорганизмов [3, 16, 25]. Исследования последнего десятилетия существенно расширили представления о роли микробных вагинальных сообществ, при этом уделяя внимание в большей степени бактериальной части микробиоценоза и недооценивая роль грибов, которые также могут существенно изменять патогенез смешанных вагинальных инфекций, способствуя их рецидивирующему течению и устойчивости к проводимой терапии [1, 7, 14]. Несмотря на дискуссионность и сложность выявления причин рецидивирующего течения вульвовагинальных инфекций, в настоящее время считается, что этому способствуют как исходные нарушения вагинального гомеостаза (локальные иммунные и цитобиохимические девиации), так и в не меньшей степени резистентность микроорганизмов и обусловленное этим сохранение остаточной инфекции, которое можно связать

¹ Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168>.

● **Таблица 4.** Динамика изменения грибов рода *Candida spp.* в процессе терапии, n/%

● **Table 4.** Dynamics of changes of *Candida spp.* during therapy, n/%

Этап лечения	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. kefyr</i>
До лечения	52/76,5%	6/8,8%	8/11,8%	11/16,2%	4/5,9%	4/5,9%
Через 14 день	5/7,3%	2/2,9%	2/2,9%	1/1,5%	0/0,0%	0/0,0%
Через 3 месяц	8/11,8%	1/1,5%	1/1,5%	2/2,9%	0/0,0%	0/0,0%
Через 6 месяцев	11/16,2%	1/1,5%	2/2,9%	0/0,0%	0/0,0%	0/0,0%

с нерациональным приемом антибактериальных и антимикотических лекарственных средств и наличием бактериально-грибковой биопленки [2, 10, 26]. Вышеперечисленные сложности способствуют поиску новых препаратов, основными параметрами которых следует считать преодоление устойчивости к наиболее распространенным инфекционным агентам, участвующим в рецидивах вульвовагинальных инфекций, длительностью терапевтического воздействия и способностью к разрушению бактериально-микотической биопленки и минимальное количество побочных эффектов.

Сертаконазола нитрат представляет собой следующее поколение антимикотиков и, являясь производным бензотиафена и имидазола, оказывает двойное (фунгистатическое и фунгицидное) действие, связанное с ингибированием синтеза компонента клеточной стенки гриба – эргостерина, ведущего к разрыву плазматической мембраны и, соответственно, гибели клетки, а высокие мукоадгезивные свойства данной субстанции увеличивают длительность ее воздействия на слизистую оболочку влагалища [17–19, 25]. Длительный период нахождения сертаконазола нитрата во влагалище позволяет препарату быть эффективным при одно-/двукратном применении [20].

Озабоченность по поводу микробной толерантности к существующим антибактериальным препаратам стимулирует исследования альтернативных способов локальной терапии генитальных инфекций, а именно применения антисептических лекарственных средств. При этом, несмотря на достаточно скудную информацию по применению бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрата при данной нозологии, проведенные исследования показывают оптимистичные результаты [25]. Так, в одном недавно проведенном сравнительном исследовании (2020) эффективности против *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* и *C. albicans* шести антисепти-

ческих препаратов – цетилпиридиния хлорида, октенидина, повидон-йода, полигексаметилен-бигуанида, хлоргексидина и мирамистина, именно мирамистин показал наиболее существенные результаты [21].

Проведенное исследование посвящено оценке эффективности комплексной (противогрибковой и антисептической) терапии пациенток с рецидивирующим ВВК и смешанным неспецифическим вагинальным дисбиозом. Наблюдение за пациентками после лечения проводилось в течение полугода с оценкой клинической и микробиологической эффективности, фиксацией рецидивов заболевания. При этом нами отмечена высокая эффективность местного применения препаратов сертаконазола нитрата (Флюковаг®) и бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрата в отношении купирования симптомов вульвовагинита (клиническая эффективность составила $94,1 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) в отношении нивелирования жалоб), так и нормализации вагинального микробиоценоза (микробиологическая эффективность – 79,4% по критериям Hay – Ison, 86,8% – по ПЦР коэффициенту соотношений лактобактерий к анаэробной и аэробной микрофлоре, 79,4% – по исчезновению грибов рода *Candida spp.*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало высокую клиническую и микробиологическую эффективность местной терапии противогрибковым (Флюковаг®) и антисептическим (Мирамистин®) лекарственными препаратами при лечении пациенток с диагнозами «рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз» и «смешанная форма вагинального дисбиоза», при этом характеризующееся высоким уровнем комплаенса.



Поступила / Received 27.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2023

Принята в печать / Accepted 14.08.2023

Список литературы / References

1. Тихомирова ЕВ, Балан ВЕ, Овчинникова ВВ. Современные взгляды на лечение при рецидивирующем урогенитальном кандидозе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):116–120. <https://doi.org/10.17116/rosakush202020051116>.
2. Tikhomirova EV, Balan VE, Ovchinnikova VV. Modern views on the treatment of recurrent urogenital candidiasis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush202020051116>.
3. Мураков СВ, Владимиров ЕВ, Ковалык ВП, Маркова ЮА, Владимиров АА, Стромская УА и др. Вульвовагинальный кандидоз: актуальные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(10):625–631. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-10-625-631>.
4. Murakov SV, Vladimirova EV, Kovalyk VP, Markova YuA, Vladimirov AA, Stromskaya UA et al. State-of-the-art of vulvovaginal candidiasis: etiopathogenesis, diagnosis, and treatment. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(10):625–631. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-10-625-631>.
5. Solis NV, Park YN, Swidergall M, Daniels KJ, Filler SG, Soll DR. Candida albicans White-Opaque Switching Influences Virulence but Not Mating during Oropharyngeal Candidiasis. *Infect Immun*. 2018;86(6):e00774–17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00774-17>.
6. Fukazawa EI, Witkin SS, Robial R, Vinagre JG, Baracat EC, Linhares IM. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(3):647–650. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05228-3>.
7. Borges KRA, Pimentel IV, Lucena LCLDS, Silva MACND, Monteiro SG, Monteiro CA et al. Adhesion and biofilm formation of Candida parapsilosis isolated from vaginal secretions to copper intrauterine devices. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60:e59. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201860059>.
8. Нейфельд ИВ, Рогожина ИЕ, Скупова ИН. Оптимизация комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в амбулаторной практике. *РМЖ*. 2017;(2):91–97. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Optimizaciya_kompleksnoy_terapii_hronicheskogo_recidiviruyushchego_vulvovaginalnogo_kandidoza_v_ambulatornoy_praktike/.
9. Neufeld IW, Rogozhina IE, Skupova IN. Optimization of ambulatory treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis. *RMJ*. 2017;(2):91–97. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Optimizaciya_kompleksnoy_terapii_hronicheskogo_recidiviruyushchego_vulvovaginalnogo_kandidoza_v_ambulatornoy_praktike/.
10. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms*. 2020;8(2):144. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020144>.
11. Журавлева ЮА, Болотова АВ, Гептинг НА, Паршина АН, Бунеева ЛВ. Опыт клинического применения препарата Мульти-Гин ФлораФем в практике акушера-гинеколога для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(2):91–96. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222202191>.

- Zhuravleva YuA, Bolotova AV, Gepting NA, Parshina AN, Buneeva LV. Experience of clinical use of the drug "Multi-Gyn FloraFem" in the practice of an obstetrician-gynecologist for the prevention of recurrence of vulvovaginal candidiasis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(2):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2022202191>.
9. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Ковалева ТД, Гуцалова ТБ, Темнюк ТВ, Брутян СГ. Инновационный подход к тактике ведения кандидозного вульвовагинита у беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(4):118–125. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222041118>.
Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kovaleva TD, Gutsalova TB, Temnyuk TV, Brutyan SG. An innovative approach to the management of candidiasis vulvovaginitis in pregnant women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(4):118–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20222041118>.
 10. Погосян ШМ, Межевитинова ЕА, Донников АЕ, Прилепская ВН, Бурменская ОВ, Непша ОС, Быстрицкий АА. Генетическая предрасположенность к рецидивирующему течению вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2017;19(4):20–25. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28626>.
Pogosyan SM, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, Prilepskaya VN, Burmenskaya OV, Nepsha OS, Bystritskiy AA. Genetic predisposition to a recurrent course of vulvovaginal candidiasis. *Gynecology*. 2017;19(4):20–25. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28626>.
 11. Боровиков ИО, Куценко ИИ, Рубинина ЭР. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1(1):26–32. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32>.
Borovikov IO, Kutsenko II, Rubinina ER. Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32>.
 12. Sun Z, Ge X, Qiu B, Xiang Z, Jiang C, Wu J, Li Y. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1123026. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1123026>.
 13. Paterniti I, Casili G, Filippone A, Lanza M, Ardizzone A, Capra AP et al. A New Approach for the Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis with a Combination of Pea Protein, Grape Seed Extract, and Lactic Acid Assessed In Vivo. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(12):1251. <https://doi.org/10.3390/jof8121251>.
 14. Phillips NA, Rocktashel M, Merjian L. Ibrexafungin for the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: Design, Development and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:363–367. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S39349>.
 15. Мгерян АН. Вульвовагинальный кандидоз: эффективность терапии клотримазолом. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(26):36–41. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vulvovaginalnyy_kandidoz_effektivnost_terapii_klotrimazolom_.html.
Mgeryan AN. Vulvovaginal candidiasis: efficacy of clotrimazole therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(26):36–41. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vulvovaginalnyy_kandidoz_effektivnost_terapii_klotrimazolom_.html.
 16. Hatamiyar M, Mohammadnejad J, Khaledi S, Chitosan-Albumin Nanocomposite as a Promising Nanocarrier for Efficient Delivery of Fluconazole Against Vaginal Candidiasis. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s12010-023-04492-z>.
 17. Кутеева ФР, Глушаков РИ, Тапильская НИ, Николаева АЕ, Поромов АА, Пустотина ОА. Флюкогав: эффективность и безопасность применения у пациенток с вульвовагинальным кандидозом. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование. *Гинекология*. 2023;25(1):55–61. <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.1.202037>.
Kutueva FR, Glushakov RI, Tapilskaya NI, Nikolaeva AE, Poromov AA, Pustotina OA. Flucogav: efficacy and safety in patients with vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicenter, open-label, randomized, comparative clinical study. *Gynecology*. 2023;25(1):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.1.202037>.
 18. Albash R, Elmahboub Y, Baraka K, Abdellatif MM, Alaa-Eldin AA. Ultra-deformable liposomes containing terpenes (terpenes) loaded fenticonazole nitrate for treatment of vaginal candidiasis: Box-Behnken design optimization, comparative ex vivo and in vivo studies. *Drug Deliv*. 2020;27(1):1514–1523. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1837295>.
 19. Abdellatif MM, Khalil IA, Elakad YE, Eliwa HA, Samir TM, Al-Mokaddem AK. Formulation and Characterization of Sertaconazole Nitrate Mucoadhesive Liposomes for Vaginal Candidiasis. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:4079–4090. <https://doi.org/10.2147/IJN.S250960>.
 20. Rembe JD, Thompson VD, Stuermer EK. Antimicrobials cetylpyridinium-chloride and miramistin demonstrate non-inferiority and no "protein-error" compared to established wound care antiseptics in vitro. *AIMS Microbiol*. 2022;8(4):372–387. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2022026>.
 21. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
 22. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
 23. Swidsinski A, Guschin A, Tang Q, Dörffel Y, Verstraeten H, Tertychny A et al. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.023>.
 24. Kalia N, Singh J, Sharma S, Kaur M. SNPs in 3'-UTR region of MBL2 increases susceptibility to recurrent vulvovaginal infections by altering sMBL levels. *Immunobiology*. 2019;224(1):42–49. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.10.009>.
 25. Эфендиева ЗН. Сертконазол в терапии вульвовагинального кандидоза. *Медицинский совет*. 2019;13(3):94–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-94-98>.
Efendieva ZN. Sertaconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;13(3):94–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-94-98>.
 26. Swingle S, Gupta A, Gibson H, Heaselgrave W, Kowalczyk M, Adamus G, Radecka I. The Mould War: Developing an Armamentarium against Fungal Pathogens Utilising Thymoquinone, Ocimene, and Miramistin within Bacterial Cellulose Matrices. *Materials (Basel)*. 2021;14(10):2654. <https://doi.org/10.3390/ma14102654>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда

Написание текста – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова

Сбор и обработка материала – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, А.А. Андреева

Обзор литературы – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Л.А. Филиппова

Анализ материала – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда

Статистическая обработка – О.И. Боровикова, А.А. Андреева

Редактирование – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда

Утверждение окончательного варианта статьи – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.А. Андреева, Л.А. Филиппова, В.А. Авакимян, Ю.В. Никогда

Contribution of authors:

Study concept and design – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova,

Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Text development – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova

Collection and processing of material – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Anastasia A. Andreeva

Literature review – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Lyudmila A. Filippova

Material analysis – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova, Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Statistical processing – Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva

Editing – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova, Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Approval of the final version of the article – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anastasia A. Andreeva, Lyudmila A. Filippova, Veronika A. Avakimyan, Julia V. Nikogda

Информация об авторах:

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>; bio2302@mail.ru
Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>; luzum69@mail.ru
Боровикова Ольга Игоревна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>; borovikovaoi@oxy-center.ru
Андреева Анастасия Александровна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>; nastyagorbulina@bk.ru
Филиппова Людмила Александровна, студент лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-1391-8203>; ludmilaf188@gmail.com
Авакимян Вероника Артемовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4946-6640>; 43434340@mail.ru
Никогда Юлия Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6434-9461>; dehtyarenko84@mail.ru

Information about the authors:

Igor O. Borovikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>; bio2302@mail.ru
Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>; luzum69@mail.ru
Olga I. Borovikova, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>; borovikovaoi@oxy-center.ru
Anastasia A. Andreeva, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5749-4193>; nastyagorbulina@bk.ru
Lyudmila A. Filippova, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1391-8203>; ludmilaf188@gmail.com
Veronika A. Avakimyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4946-6640>; 43434340@mail.ru
Julia V. Nikogda, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6434-9461>; dehtyarenko84@mail.ru