

# Оценка и коррекция факторов местной антимикробной защиты у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и сахарным диабетом 2-го типа

О.А. Гизингер<sup>✉1</sup>, Е.Н. Андреева<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Цель. Оценка и коррекция факторов местной антимикробной защиты у женщин с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (ХРВВК).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 женщин, находящихся на амбулаторном наблюдении, в возрасте 40,9±5,8 года с индексом массы тела 29,8±3,5. Период проведения – 2022–2023 гг. Обследование включало сбор анамнеза, антропометрических данных, расчет индекса массы тела, микроскопическое исследование мазков из цервикального канала и влагалища, окрашенных по Граму до лечения, в 1 и 3-й месяц после его окончания, выявление методом полимеразной цепной реакции патогенных микроорганизмов, кольпоскопию, ультразвуковое исследование органов малого таза. Средние показатели гликозилированного гемоглобина у обследуемых в контрольные точки исследования составили: в 1-й месяц – 5,9±2,9%, в 3-й месяц – 5,9±3,0%; среднее значение – 5,9±3,1%. Виды *Candida* идентифицированы бактериологическим методом с применением декстрозного агара Сабуро (рост колоний грибов рода *Candida* в количестве более 10<sup>3</sup> КОЕ/мл). Иммунологические методы исследования факторов антимикробной защиты включали изучение количества нейтрофильных гранулоцитов (НГ) на поверхности слизистых оболочек вульвы и влагалища, их фагоцитарной и редуцирующей активности в тесте восстановления нитросинего тетразолия с латексом. Пациенток разделили на 2 группы: в группу 1 вошли 50 (50%) женщин с СД 2, которые в комплексной терапии ХРВВК получали препарат Генферон® по 1 суппозиторию 500 тыс. ЕД интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней и флуконазол 150 мг перорально 3 раза с интервалом 72 ч на 1 этапе лечения; в группу 2 – 50 (50%) больных, которые получали терапию препаратом флуконазол 150 мг 3 раза с интервалом 72 ч. Поддерживающий курс противорецидивной терапии в обеих группах включал применение флуконазола 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес. В группе 1 противорецидивная терапия дополнена назначением препарата Генферон® по 1 суппозиторию 500 тыс. ЕД интравагинально на ночь 3 раза в неделю в течение 3 мес, после чего в течение 2 нед проводили коррекцию вагинальной микрофлоры с помощью вагинальных суппозиториях, содержащих *Lactobacillus acidophilus* в количестве не менее 10<sup>8</sup> КОЕ. В группе 2 базовую антимикотическую противорецидивную терапию не сопровождали назначением каких-либо иммуномодулирующих или пробиотических препаратов.

Результаты. Этиологическими агентами ХРВВК у 79% (n=79) и 28% (n=28) женщин позднего репродуктивного возраста стали *C. albicans* и *C. glabrata* соответственно, которые в период обострения заболевания обнаружены культуральным методом во влагалищном отделяемом в количестве более чем 10<sup>4</sup> КОЕ/мл. Хроническое рецидивирующее течение ВВК у женщин с СД 2 характеризовалось наличием обострений 4 раза и более в год, сопровождающихся соответствующей клинической картиной: белыми или желтовато-белыми творожистыми выделениями из половых путей, зудом или жжением в аногенитальной области, дискомфортом в области наружных половых органов, диспареунией, дизурией, снижением фагоцитарной активности НГ вагинального секрета на 25,8%, нарушением их спонтанной и индуцированной латексом редуцирующей активности в тесте восстановления нитросинего тетразолия с латексом на 35,2%, функционального резерва – на 23,0% относительно референсных значений. Применение препарата Генферон® в составе комплексной терапии рецидивирующей формы ВВК способствовало снижению количества *Candida* spp. через 1 и 3 мес наблюдений после завершения противорецидивной терапии, нормализации клеточных факторов врожденного иммунитета слизистых оболочек, более быстрому разрешению клинических проявлений эпизода заболевания. Снижению количества рецидивов за период наблюдения 12 мес по сравнению с контрольной группой также способствовало повышение защитных свойств вагинальной слизи за счет восстановления вагинальной микрофлоры с помощью ацидофильных лактобактерий.

Заключение. Этиологическими агентами ХРВВК у женщин позднего репродуктивного возраста являются *C. albicans* и *C. glabrata*. Субкомпенсированный СД 2 является фактором риска развития ХРВВК, что требует дополнительного мониторинга микробиологических показателей вагинальной микрофлоры. ХРВВК у женщин с СД 2 сопровождается повышением количества НГ в вагинальном секрете, снижением их фагоцитарной активности, функционального резерва относительно референсных значений. Комплексная терапия ХРВВК с местным применением рекомбинантного интерферона α2b, бензокаина и таурина в составе препарата Генферон® (суппозиториях) является эффективным методом повышения клинико-иммунологической эффективности терапии.

**Ключевые слова:** Генферон, *C. albicans*, *Lactobacillus acidophilus*, хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, сахарный диабет 2-го типа, нейтрофильные гранулоциты, факторы антимикробной защиты слизистых оболочек

**Для цитирования:** Гизингер О.А., Андреева Е.Н. Оценка и коррекция факторов местной антимикробной защиты у женщин с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и сахарным диабетом 2-го типа. Гинекология. 2024;26(2):150–158. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202721

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Гизингер Оксана Анатольевна – д-р биол. наук, проф., каф. микробиологии им. В.С. Киктенко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: OGizinger@gmail.com

Андреева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института репродуктивной медицины, зав. отд-нием эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

<sup>✉</sup>Oksana A. Gizinger – D. Sci. (Biol.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Elena N. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-8425-0020

# Assessment and correction of local antimicrobial protection factors in women with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis and type 2 diabetes mellitus

Oksana A. Gizinger<sup>✉1</sup>, Elena N. Andreeva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** Evaluation and correction of local antimicrobial protection factors in women with type 2 diabetes mellitus (DM 2) and chronic recurrent vulvovaginal candidiasis (rVVC).

**Materials and methods.** The study involved 100 women undergoing outpatient follow-up at the age of 40.9±5.8 years, with a body mass index of 29.8±3.5. The period was 2022–2023. The examination included anamnesis, collection of anthropometric data, calculation of body weight, microscopic examination of smears from the cervical canal and vagina, Gram-stained before treatment, in the 1st and 3rd months after its completion, identification pathogenic microorganisms using PCR, colposcopy, ultrasound of the pelvic organs. Indicators of glycosylated hemoglobin in the subjects at the control points of the study: at 1 month the average values were 5.9±2.9%, at 3 months – 5.9±3.0%, the average value was 5.9±3.1%. *Candida* species were identified by the bacteriological method using Sabouraud dextrose agar (growth of colonies of fungi of the genus *Candida* in an amount of more than 10<sup>3</sup> CFU/ml). Immunological methods for studying antimicrobial protection factors included studying the number of neutrophil granulocytes (NG) on the surface of the mucous membranes of the vulva and vagina, their phagocytic and NBT-reducing activity in a latex test. Randomization of patients into groups: group 1 included 50 (50%) women with DM 2 who, as part of complex therapy for rVVC received the drug Genferon® 1 intravaginal suppository of 500 thousand units 2 times a day for 10 days and fluconazole 150 mg orally three times with an interval of 72 hours at the first stage of treatment; group 2 included 50 (50%) women who received therapy with fluconazole 150 mg three times with an interval of 72 hours. The maintenance anti-relapse course therapy in both groups included the use of fluconazole 150 mg once a week for 6 months. In group 1st anti-relapse therapy was supplemented by the administration of the drug Genferon® 1 intravaginal suppository of 500 thousand units at night 3 times a week for 3 months, after which the vaginal microbiota was corrected for 2 weeks using vaginal suppositories, containing *Lactobacillus acidophilus* in an amount of at least 10<sup>8</sup> CFU. In group 2nd, basic anti-relapse antimycotic therapy was not accompanied by the prescription of any immunomodulatory or probiotic drugs.

**Results.** The etiological agents of rVVC in women of late reproductive age in 79% (n=79) и 28% (n=28), respectively, were *C. albicans* and *C. glabrata*, which during the period of acute of the disease were detected by culture in the vaginal discharge at more than 104 CFU/ml. Chronic recurrent course of vulvovaginal candidiasis in women with DM 2 was characterized by exacerbations 4 or more times a year, accompanied by the corresponding clinical picture: white or yellowish-white cheesy discharge from the genital tract, itching or burning in the anogenital area, discomfort in the external genital area, dyspareunia, dysuria, decreased phagocytic activity of NG in vaginal secretions by 25.8%, impairment of their spontaneous and latex-induced NBT-reducing activity by 35.2%, functional reserve by 23.0% relative to reference values. The use of the drug Genferon® as part of complex therapy for rVVC contributed to a decrease in the number of *Candida* spp. in 1st and 3d months of observation after completion of anti-relapse therapy, normalization of cellular factors of innate immunity of the mucous membranes, faster resolution of the clinical manifestations of an episode of the disease. The decrease in the number of relapses over a 12-month observation period compared to the control group was also facilitated by an increase in the protective properties of the vaginal mucosa due to the restoration of the vaginal microbiota with the help of lactobacilli acidophilus.

**Conclusion.** The etiological agents of rVVC in women of late reproductive age are *C. albicans* and *C. glabrata*. Subcompensated DM 2 is a risk factor for rVVC, which requires additional monitoring of microbiological parameters of the vaginal microbiota. rVVC in women with DM 2 is associated with an increase in the number of NG in the vaginal secretion, a decrease in their phagocytic activity and functional reserve compared to the reference values. Combination therapy of rVVC with topical recombinant interferon α2b, benzocaine and taurine in the formulation of Genferon® (suppositories) is an effective method to improve the clinical and immunological efficacy of therapy.

**Keywords:** Genferon, *C. albicans*, *Lactobacillus acidophilus*, chronic recurrent vulvovaginal candidiasis, type 2 diabetes mellitus, neutrophil granulocytes, antimicrobial protection factors

**For citation:** Gizinger OA, Andreeva EN. Assessment and correction of local antimicrobial protection factors in women with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis and type 2 diabetes mellitus. *Gynecology*. 2024;26(2):150–158. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202721

## Введение

Наблюдаемый в мире рост числа женщин позднего репродуктивного возраста, больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), поднимает значимую патофизиологическую проблему: СД увеличивает скорость колонизации влагалища анаэробными микроорганизмами и *Candida* spp. [1]. Факторов, ухудшающих течение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВВК), много [1]. Одними из лидирующих при СД 2 эксперты называют увеличение концентрации глюкозы в моче и гликирование клеток влагалищного эпителия. Дистрофические изменения эпителия на фоне гипергликемии могут быть одновременно и следствием, и звеном центрального механизма повышенной склонности к инфекциям и нарушения факторов колонизационной резистентности влагалища [2]. Показано, что СД 2 может быть предрасполагающим фактором развития вагинального кандидоза. Данный факт требует особого подхода к лечению и профилактике рецидивирования вагинальных инфекций [3]. Терапия СД 2 разнообразна, подбирается индивидуально с учетом требований нормативно-правовой базы и индивидуальных показателей пациенток, включает применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

(SGLT-2). Механизм их действия заключается в ингибировании реабсорбции глюкозы в почках за счет подавления SGLT-2, благодаря чему достигается снижение уровня сахара в крови, однако повышается его концентрация в моче. При всех достоинствах и комплаентности SGLT-2 у пациенток часто формируются кандидозные процессы вульвы, влагалища [4], в 15% случаев зарегистрировано экспонентное увеличение грибов *Candida* spp., в 35–40% – увеличение концентрации грибов, кратно превышающее пороговую концентрацию 10<sup>3</sup> КОЕ/мл [5]. У женщин с СД 2, независимо от проводимой терапии, значительно чаще, чем в популяции, регистрируется рост *C. albicans*, а прием препаратов SGLT-2 ухудшает неблагоприятную патогенетическую ситуацию [1]. Место второго по значимости этиологического агента принадлежит *C. glabrata* или *C. crusei* [6]. Рост и размножение грибов рода *Candida* в титре выше 10<sup>4</sup> КОЕ/мл усиливают активность воспалительного процесса на поверхности слизистых оболочек за счет действия факторов адгезии, колонизации, инвазии, агрессии. *Candida* spp. вырабатывают ряд ферментов с протеолитическим, липолитическим эффектом. Из ферментов-инвазивов в патогенезе кандидоза наиболее активное участие принимают фосфолипаза, протеаза, аспартилпротеиназа,

которые способствуют активной инвазии гриба в эпителиальные клетки. У больных СД 2 гликирование клеток эпителия в разы повышает инвазивность и тяжесть клинических проявлений ВВК [6]. Гиперсекреция таких ферментов *C. albicans*, как аспаргатапротеаза и гидролаза, увеличивает риск колонизации эпителиоцитов *C. albicans* и «легкость» их проникновения в подслизистый слой [7]. Повышенная концентрация глюкозы в вагинальном секрете приводит к экспрессированию грибами рода *Candida* особых белков, гомологичных рецептору белка системы комплемента C3b, представленному на фагоцитирующих клетках, что резко снижает их опсонизацию, усиливает клеточную адгезию грибов рода *Candida*, снижает эффективность процессов кислородзависимого метаболизма фагоцитов [6]. Ферментная активность *Candida spp.* подавляет все стадии фагоцитоза, в том числе слияние фагосомы с лизосомой, инициируя незавершенность фагоцитарной реакции. В приобретенном иммунном ответе на *Candida spp.* особая роль отводится реакциям, опосредованным Т-хелперами Th1 и Th2 субпопуляциям лимфоцитов. Активность клеточной популяции Th1 связана с индукцией ими интерлейкинов (ИЛ)-2 и 12, секреторного иммуноглобулина (Ig) A на поверхности слизистых оболочек. Активность лимфоцитов Th2-типа, связанная с продукцией ИЛ-4, 10, IgG, гистамина, простагландина E<sub>2</sub> и других метаболитов арахидоновой кислоты, преобладает на этапе колонизации эпителиоцитов грибами рода *Candida* [8]. В ответ лимфоциты субпопуляции Th2 «выключают» защитные механизмы Th1-типа и запускают реакции гиперчувствительности немедленного типа с формированием аллергизации, хронизации и клинической картины ВВК [9].

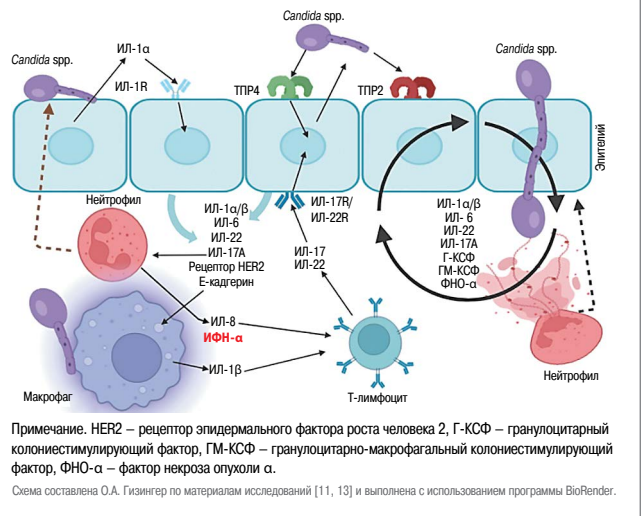
При гипергликемии установлена связь между нарушением углеводного обмена и иммунным дисбалансом на поверхности слизистых оболочек [10]. Выявлено угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, включающего: подавление миграции нейтрофильных гранулоцитов (НГ), нарушение адгезии моноцитов, снижение их функциональной активности, незавершенный фагоцитоз, нарушение фиксации C3b и C5b-C9 белков системы комплемента, нарушения функций IgA, M, G вследствие процессов их необратимого гликирования [11]. Ранее проведенные исследования О.А. Гизингер и соавт. показали, что на этапе инвазии *Candida spp.* эпителиальных клеток, НГ выделяют провоспалительные цитокины, дефензины, которые, действуя согласованно, ограничивают пролиферацию грибов, рекрутируют НГ, усиливают выработку таких иммунных эффекторов, как ИЛ-8, 1, в очаг воспаления. Высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов усиливает хемотаксис ИЛ-ключевых эффекторов для формирования механизмов защиты от *Candida spp.*

Интерферон α (ИФН-α) играет важную роль в иммунитете против *Candida spp.* Нарушение продукции ИФН-α может быть одним из лимитирующих факторов, формирующих клиническую картину и влияющих на состояние иммунного дисбаланса [12]. Известна роль ИЛ-17, продуцентом которого являются Th17. Взаимодействие Th17/ИЛ-17, прайминг, рекрутирование НГ, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек имеют центральное значение в патогенезе кандидозных инфекций [13].

При попадании *Candida spp.* на поверхность слизистых оболочек компоненты клеточной стенки микроорганизма – полисахариды (хитин, 1,3-β-глюкан, 1,6-β-глюкан) – распознаются паттернраспознающими рецепторами клеток врожденного иммунитета, такими как толл-подобные рецепторы (ТЛР). Например, ТЛР2 распознает соединение фосфолипоманнозу, ТЛР4 – O-связанную маннозу (O-linked маннозу) грибов *Candida spp.* (рис. 1).

### Рис. 1. Патогенетические изменения и иммунные механизмы при колонизации и инвазии слизистых оболочек вагины *Candida spp.* [11, 13].

Fig. 1. Pathogenetic changes and immune mechanisms in the mucous membrane colonization and invasion of *Candida spp.* [11, 13].



Эпителиальные клетки слизистых оболочек экспрессируют ТЛР4, рецептор эпидермального фактора роста человека 2 и E-кадгерин, которые могут распознавать гифы *C. albicans* и инициировать механизмы грибковой инвазии. Эпителиальные клетки реагируют на инвазию *C. albicans*, высвобождая ИЛ-1α/β, 6, 22, 17A, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и фактор некроза опухоли α. Перечисленные метаболиты рекрутируют из общего пула, активируют макрофаги, НГ, Т-лимфоциты.

Поскольку у пациентов с гипергликемией повышается риск возникновения кандидозной инфекции и ее рецидивов, важность трех направлений лечения очевидна, в частности таких как, во-первых, поддержание эугликемии, во-вторых, снижение концентрации грибов рода *Candida*, в-третьих, восстановление иммунного баланса и микробиоты на поверхности слизистых оболочек [14].

Соответственно, подходы к лечению ХРВВК у пациентов с СД 2 должны учитывать следующие патогенетические моменты: гликирование тканей, нарушения факторов колонизационной резистентности слизистых оболочек нижних отделов репродуктивного тракта, снижение ключевого эффектора иммунного ответа – эндогенного ИФН-α [15].

Терапия кандидозных инфекций предполагает применение препаратов-антимикотиков. Эффективность пероральной однократной дозы флуконазола (150 мг), которую обычно используют для лечения острого ВВК, рекомендована нормативными документами для лиц, не страдающих диабетом, и составляет 70–90% [16]. В случаях с наличием ХРВВК и СД ситуация значительно ухудшается. D. Goswami и соавт. (2006 г.) показали, что не более 30% пациентов с СД 2 и ВВК реагируют на терапию флуконазолом в разовой дозе 150 мг [17]. Перечисленные неутешительные данные требуют привлечения дополнительных возможностей для повышения эффективности лечения данного заболевания. Актуальные клинические рекомендации Центра по контролю и предупреждению заболеваний США [18] и Российского общества дерматовенерологов и косметологов совместно с экспертами Российского общества акушеров-гинекологов [19] указыва-

ют на необходимость 3-кратного применения флуконазола в дозе 150 мг для купирования рецидива ХРВВК с последующим проведением поддерживающей противорецидивной терапии в течение 6 мес.

Элиминация антигена без восстановления иммунного баланса на поверхности слизистых оболочек не только не приводит к клинико-иммунологической эффективности, но и снижает защитные механизмы слизистых оболочек [20]. Представленные ранее данные показали, что применение препарата Генферон®, в состав которого входят ИФН- $\alpha$ 2b человеческий рекомбинантный, бензокаин и таурин, повышает клиническую и этиологическую эффективность лечения ВВК [12], что делает его применение у пациенток с СД 2 в комплексной терапии патогенетически оправданным.

Патогенетически обоснованным также представляется применение вагинальных пробиотических препаратов в межрецидивный период ХРВВК. При колонизации слизистых влагалища *Candida* spp. и длительном течении воспалительного процесса наблюдается выраженное снижение числа лактобактерий в вагинальной микробиоте. Польза лактобактерий в поддержании микробного баланса вагинальной микробиоты хорошо известна: продукция молочной кислоты, перекиси водорода и антимикробных веществ подавляет активное размножение грибов и другой условно-патогенной микрофлоры. Лактобактерии улучшают барьерную функцию слизистой, продуцируя лактат, повышающий вязкость слизи, а также конкурентно исключают адгезию патогенной микрофлоры и предупреждают ее колонизацию.

**Цель исследования** – оценка и коррекция факторов местной антимикробной защиты у женщин с СД 2 и ХРВВК с применением рекомбинантного ИФН- $\alpha$ 2b в составе препарата Генферон® и коррекцией вагинальной микробиоты в период ремиссии ХРВВК с помощью пробиотического препарата для вагинального применения Лактонорм®.

## Материалы и методы

В 2022–2023 гг. участницами исследования стали 100 женщин с СД 2 позднего репродуктивного возраста (в среднем –  $40,9 \pm 5,8$  года) с индексом массы тела  $29,8 \pm 3,5$ . Индекс массы тела у обследованных женщин в процессе лечения и наблюдения не претерпевал значимых отклонений, составляя 0,7–1,3%. Включенных в исследование пациенток проинформировали о ходе исследования, его результатах, необходимости соблюдения правил проведения в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми основами законодательства РФ «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ». В качестве контрольных иммунных показателей биотопа влагалища использованы таковые 100 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Исследование проведено на основании решения локального этического комитета ФГАОУ ВО РУДН (протокол №29 от 10.05.2023).

Критерии включения в группы 1 и 2 пациенток с СД 2: ХРВВК, протекающий с обострениями 4 раза и более в год, сопровождающийся постоянным зудом в области уретры и вагины, жжением, диспареунией, белыми или желтовато-белыми выделениями сливкообразной консистенции. Критерии исключения из исследования: наличие онкологических заболеваний, СД 1-го типа, психические состояния, ограничивающие приверженность проводимой терапии, стадия активного выделения вирусов гепатита В, С, ВИЧ, сифилис в любой стадии заболевания. Для пациенток, уже включенных в исследование, критериями выбывания из ис-

следования стали острая респираторная инфекция, состояния, требующие экстренного хирургического вмешательства, декомпенсация любого из соматических процессов.

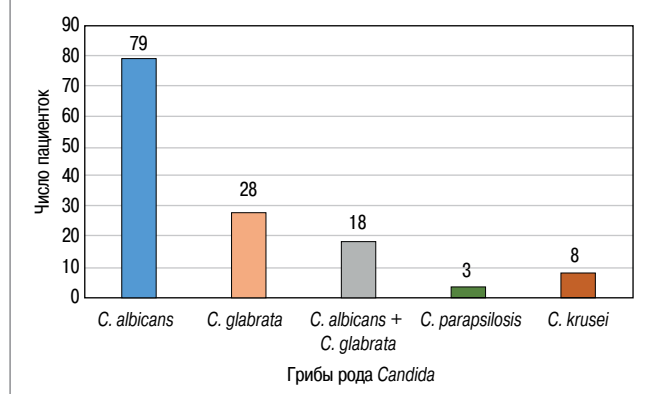
Для верификации диагноза учитывали данные лабораторных исследований, включающие положительные результаты на наличие грибов *Candida* spp. в количестве более  $10^4$  КОЕ/мл, повышение лейкоцитов в мазках из вагины, шейки матки (от  $40 \pm 10$  до  $>90 \pm 10$  клеток в поле зрения). Микроскопическое исследование мазков из вульвы, влагалища проведено до лечения, через 1 и 3 мес после его окончания. Исследование биоматериала у участниц на наличие инфекций, передаваемых половым путем, проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Вектор-Бест, Новосибирск, Россия). Пациенткам групп сравнения выполнены кольпоскопическое и ультразвуковое исследования органов малого таза. Оценку рецидивов проводили в период длительностью 12 мес после окончания терапии. СД 2 был компенсированным у 48 (38%), субкомпенсированным – у 52 (62%) женщин. Гликозилированный гемоглобин измеряли в контрольные точки исследования. Средние его показатели составили  $5,9 \pm 3,1\%$ . Виды грибов рода *Candida* из вагинального отделяемого идентифицированы бактериологическим методом с применением декстрозного агара Сабуро. Пациентки рандомизированы на 2 группы. В группу 1 вошли 50 (50%) женщин с субкомпенсированным СД 2, которые для лечения ХРВВК получали флуконазол 150 мг (Флюкостат®)\* перорально 3 раза с интервалом 72 ч (1, 4 и 7-й дни терапии) и препарат Генферон® по 1 суппозиторию 500 тыс. ЕД интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней на I этапе лечения (купирование обострения ХРВВК). В группу 2 вошли 50 (50%) женщин, которые получали только антимикотическую терапию препаратом флуконазол 150 мг 3 раза в неделю (1, 4 и 7-й дни терапии). Поддерживающий курс противорецидивной терапии в обеих группах включал применение флуконазола 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес. В группе 1 противорецидивная терапия дополнена назначением препарата Генферон® по 1 суппозиторию 500 тыс. ЕД интравагинально на ночь 3 раза в неделю в течение 3 мес, после чего в течение 2 нед проводили коррекцию вагинальной микробиоты с помощью вагинальных суппозиториях Лактонорм®, содержащих *Lactobacillus acidophilus* в количестве не менее  $10^8$  КОЕ. В группе 2 базовую антимикотическую противорецидивную терапию не сопровождали назначением иммуномодулирующего или пробиотического лечения. Критерии излечения: исчезновение клинических симптомов и снижение количества грибов рода *Candida*  $\leq 10^3$  КОЕ/мл. За референсные приняты показатели женщин в возрасте  $40,7 \pm 5,6$  года, не имеющих воспалительных процессов половых органов и СД 2.

Средний возраст, субъективные признаки и жалобы пациенток, частота рецидивов до лечения, схема терапии СД 2 были сопоставимы в сравниваемых группах (сравнение проведено с использованием Z-критерия Фишера). О ремиссии судили по отсутствию жалоб и клинических проявлений воспалительного процесса при объективном осмотре, восстановлению лабораторных показателей фагоцитарной активности (в тесте с полистирольным латексом), жизнеспособности (в тесте с 0,1 раствором трипанового синего) и показателей кислородзависимого метаболизма НГ, рассчитанного в спонтанном и индуцированном частицами латекса тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесте), снижению количества грибов рода *Candida* на 2 логарифмических показателя и более, выполненном микробиологическим методом [12].

\*В исследовании использовали препарат Флюкостат® (капсулы). Производитель – АО «Отисфарм», Россия.

**Рис. 2. Этиологическая картина наличия во влагалище грибов рода *Candida* у женщин с ХРВВК и СД 2.**

**Fig. 2. Etiological pattern of *Candida* spp. colonization of vagina in women with rVVC and DM 2.**



### Статистический анализ

Размер выборки – 100 пациенток, показатели предварительно не рассчитывали. Данные, полученные во время исследования, обработаны с использованием программы Statistica 12.5 for Windows. Проведена проверка результатов на наличие нормального распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Если распределение не являлось нормальным, то достоверность различий определяли с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. Процентное соотношение между группами рассчитывали с использованием Z-критерия, при статистической значимости  $p < 0,05$  принимали значения как достоверные. Для проведения сравнений качественных признаков между группами использован критерий  $\chi^2$  – хи-квадрат ( $\chi^2 = 1,69 < \text{критического } \chi^2 = 3,89$  для уровня значимости  $p = 0,05$ ).

### Результаты исследования

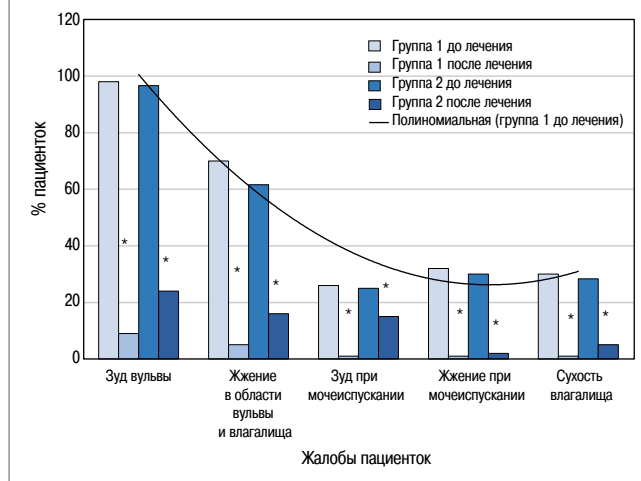
Среди пациенток с СД 2 в группах 1 и 2 обнаружены следующие виды: *C. albicans* ( $n=79$ ), *C. glabrata* ( $n=28$ ), *C. albicans + C. glabrata* ( $n=18$ ), *C. parapsilosis* ( $n=3$ ) и *C. krusei* ( $n=8$ ); рис. 2.

Доля *C. albicans* и *C. glabrata* составила 79% ( $n=79$ ) и 28% ( $n=28$ ) соответственно. В группе без СД 2 (контроль) выделение *C. albicans* отмечали у 10 (10%) женщин ( $p=0,001$ ), *C. glabrata* не обнаружена ( $p=0,0012$ ).

Проведенное лечение выявило положительную динамику в отношении жалоб пациенток. Пациентки групп 1 и 2 ежедневно, на постоянной основе, длительно принимали ингибиторы SGLT-2, высоко селективные ингибиторы дипептидилпептидазы 4 [21]. Уже на  $3,1 \pm 0,5$  суток от начала лечения пациентками, получавшими препарат Генферон® в комплексной терапии, отмечено улучшение, у больных группы 2 клиническая ремиссия наступила через  $4,9 \pm 0,9$  суток. Разница в скорости наступления ремиссии может быть связана с процессом восстановления иммунных механизмов и усиления активности факторов колонизационной резистентности слизистых оболочек в отношении грибов рода *Candida*. Ремиссия выражалась в уменьшении количества выделений (у 95% пациенток, предъявлявших ранее данные жалобы). До начала исследования пациентки жаловались на сильный и упорный зуд в области вульвы и влагалища, постоянный дискомфорт, при осмотре обнаружены участки мацерации, поверхностных трещин. В среднем в обеих группах с ХРВВК 100% обследованных предъявляли жалобы на зуд, 97,5% – на жжение, 91,5% – на сочетание зуда и жжения слизистых оболочек, 89% – на дискомфорт в области наружных половых органов, 74,3% –

**Рис. 3. Жалобы пациенток с ХРВВК и СД 2 до и после I этапа лечения (купирования обострения) ХРВВК при использовании различных схем терапии. Представлены достоверные отличия между группами 1 и 2; \* $p < 0,05$ .**

**Fig. 3. Symptoms in patients with rVVC and DM 2 before and after the first stage of treatment (relief of exacerbation) of rVVC using various regimens. Significant differences between groups 1 and 2 were observed; \* $p < 0,05$ .**



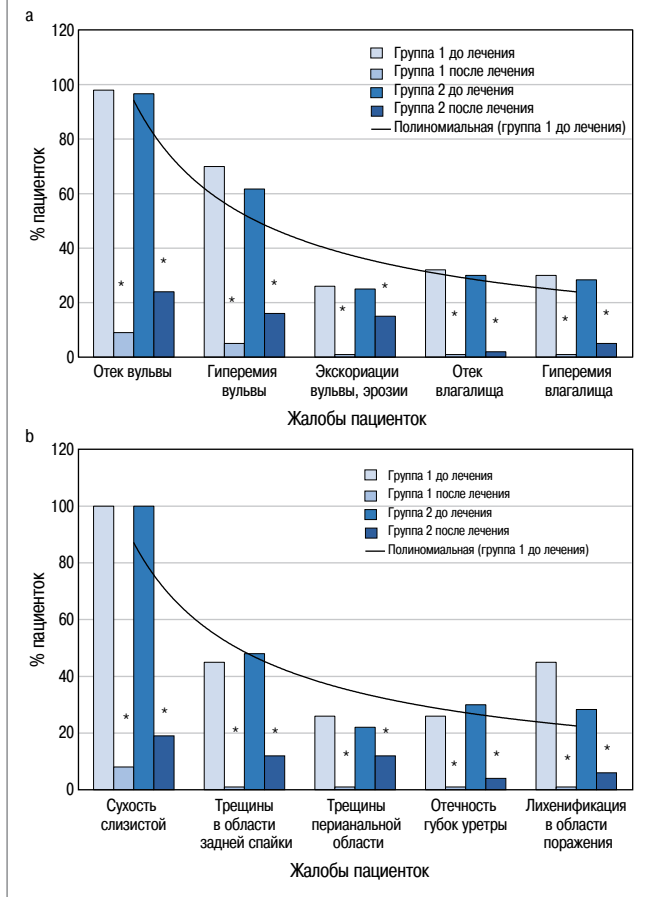
на зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании. Уже в процессе I этапа лечения (купирования обострения) произошли позитивные изменения, наиболее выраженные в группе 1, что объясняется, видимо, наличием бензокаина в составе суппозитория Генферон®: жалобы на зуд снизились на 86,3%, на жжение в области вульвы и вагины – на 69%, на зуд и жжение при мочеиспускании – на 97,8%, на сухость влагалища – на 86,2%;  $p < 0,05$  (рис. 3).

Результаты гинекологического осмотра до и после I этапа лечения (купирования обострения) в группе 1 показаны на рис. 4, а, б. Выявлено достоверное снижение отека вульвы на 35,9%, гиперемии вульвы – на 39,9%, экскориаций и эрозий вульвы – на 16,2%, отека влагалища – на 7,0%, гиперемии влагалища – на 16,5%, сухости слизистых оболочек – на 14,5%, трещин в области задней спайки – на 27,1%, трещин в перинальной области – на 14,2%, лихенификации в областях поражения – на 6,2% ( $p < 0,05$ ).

Одним из основных критериев оценки эффективности лечения ХРВВК является регистрация частоты рецидивов заболевания, проводимая в течение 1 года с контролем клинического и микробиологического исследований. Количество рецидивов ВВК у пациенток с СД 2 до начала лечения составляло  $6,1 \pm 0,8$  раза в год. Анализ динамических наблюдений за пациентками показал, что через 1 мес после окончания противорецидивной терапии в группе 2 рецидивы зарегистрированы у 5 (10,0%) пациенток, в группе 1 не отмечены. Через 3 мес после окончания противорецидивной терапии в группе 2 рецидивы зарегистрированы у 7 (14,0%) пациенток, в группе 1 не отмечены. Через 6 мес наблюдения после завершения полного курса лечения в группе 2 рецидивы кандидоза отмечены у 9 (18,0%) пациенток, в группе 1 – у 3 (6,0%). Наличие большего числа рецидивов в группе 2 связано с тем, что, несмотря на длительное подавление роста грибов *Candida*, факторы мукозального иммунитета не всегда способны к самопроизвольной нормализации, а вагинальная слизистая – к самопроизвольному восстановлению физиологической микрофлоры. Через 12 мес наблюдений количество рецидивов в группе 2 было в 3 раза выше, чем в группе 1 ( $p < 0,05$ ); рис. 5.

**Рис. 4, а, в.** Данные гинекологического осмотра женщин с СД 2 до и после I этапа лечения ХРВБК при использовании различных схем терапии. Представлены достоверные отличия между группами 1 и 2; \* $p < 0,05$ .

**Fig. 4, a, b.** Data of gynecological examination of women with DM 2 before and after the first stage of rVVC treatment using various regimens. Significant differences between groups 1 and 2 were observed; \* $p < 0,05$

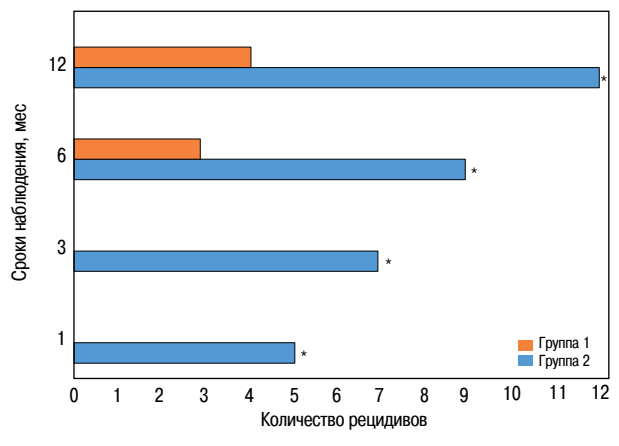


Изучение количества и статуса иммунных клеток в вагинальном секрете позволяет судить об иммунологической эффективности терапевтических мероприятий и состоянии факторов, реализующих колонизационную резистентность во влагалище. У пациенток с СД 2 и ХРВБК до лечения выявлены увеличение количества лейкоцитов, нарушение их жизнеспособности, кислородзависимого метаболизма, снижение функционального резерва, активности и интенсивности фагоцитоза;  $p < 0,05$ . Анализ результатов и данных лабораторных исследований показал, что применение препарата Генферон® в комплексной терапии оказывает более выраженный, по сравнению с результатами монотерапии, нормализующий эффект, состоящий в восстановлении количества и функций НГ вагинального секрета, что характеризует высокую иммунологическую эффективность применения рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$  и системного антимикотика. Относительное и абсолютное количество жизнеспособных НГ в группе 1 нормализовалось через 1 мес после лечения (рис. 6, а-д).

В группе пациенток с СД 2 и ХРВБК, получавших лечение препаратом флуконазол, общее количество лейкоцитов, их функционально-метаболический статус на момент проведения 2-го контрольного исследования превысили показатели женщин, применявших флуконазол и препарат Генферон®.

**Рис. 5.** Данные о количестве рецидивов у женщин с СД 2 до и после полного курса лечения ХРВБК при использовании различных схем терапии. Представлены достоверные отличия между группами 1 и 2; \* $p < 0,05$ .

**Fig. 5.** Data on the number of relapses in women with DM 2 before and after a full course of rVVC treatment using various regimens. Significant differences between groups 1 and 2 were observed; \* $p < 0.05$ .



Необходимо отметить, что при проведении 2-го контрольного исследования в группе 2 нормализации абсолютного и относительного содержания НГ к моменту завершения терапевтических мероприятий не наступило;  $p < 0,05$ .

Для сравнения терапевтического эффекта мы использовали Визуальную аналоговую шкалу в модификации М.Б. Овденко (2006 г.) [21]. Для самооценки использованы 2 категории оценок: положительная (отличный и хороший эффект) и отрицательная (удовлетворительный и неудовлетворительный эффект от проведенных терапевтических мероприятий) [21].

Положительная категория включала 2 позиции для оценки эффективности терапии.

1. Отличный эффект терапии – выраженное улучшение, в частности отсутствие субъективных и объективных клинических признаков воспаления, лабораторных признаков кандидозного вульвовагинита (КВВ) (псевдомицелия и почкующихся форм *Candida*, лейкоцитарной реакции при микроскопии отделяемого влагалища, роста *S. albicans* при посеве на среду Сабуро или рост  $\leq 10^3$  КОЕ/мл).

2. Хороший эффект – наличие незначительно выраженных объективных и субъективных симптомов, отсутствие лабораторных признаков КВВ (псевдомицелия и почкующихся форм *Candida*, лейкоцитарной реакции при микроскопии отделяемого влагалища, отрицательного или роста *S. albicans*  $\leq 10^3$  КОЕ/мл при культуральном исследовании).

Отрицательная категория также включала 2 позиции.

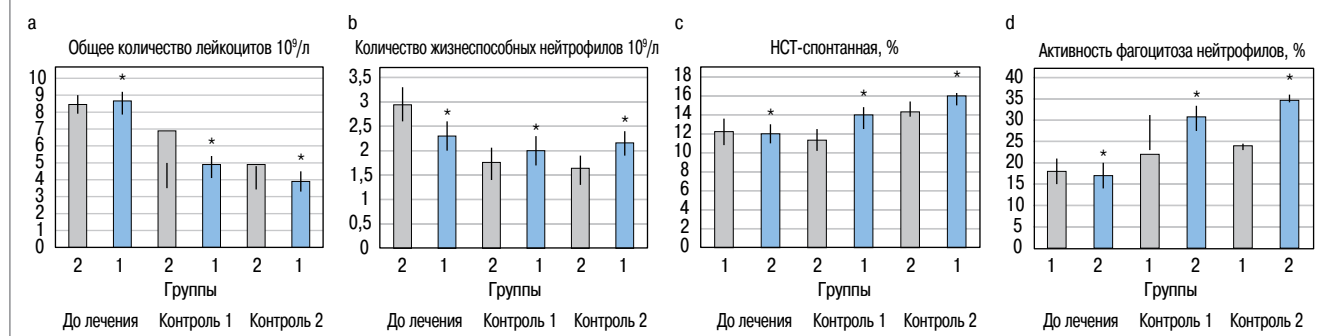
1. Удовлетворительный эффект – умеренные или тяжелые объективные и субъективные симптомы, оставшиеся после лечения; отсутствие псевдомицелия и почкующихся форм *Candida*, лейкоцитарной реакции при микроскопии отделяемого влагалища, при культуральном исследовании отрицательный или рост *S. albicans*  $\leq 10^3$  КОЕ/мл.

2. Неудовлетворительный эффект – отсутствие клинико-лабораторного эффекта от лечения или ухудшение субъективной и объективной симптоматики, положительные результаты культивирования, наличие выраженной лейкоцитарной реакции отделяемого влагалища.

Для проведения сравнений качественных признаков между группами использован критерий  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 1,69 <$  критического  $\chi^2 = 3,93$ ;  $p = 0,05$ ). Общая оценка терапевтического

**Рис. 6. Общее количество лейкоцитов (а), количество жизнеспособных НГ (b), функционально-метаболический статус (с), фагоцитарная активность НГ (d) вагинального секрета при различных схемах лечения. \*Отличие по показателям в группах 1 и 2;  $p < 0,05$ .**

**Fig. 6. The number of leukocytes (a), the number of viable NG (b), the functional-metabolic status (c), the phagocytic activity of NG, (d) VS under various treatment regimens. \*Difference between groups 1 and 2;  $p < 0.05$ .**



**Таблица 1. Оценка терапевтического эффекта во время проведения контрольных исследований, n=50**

**Table 1. Evaluation of the therapeutic effect during the follow-up, n=50**

| Показатели оценки терапевтического эффекта | Контрольное исследование 1     |   | Контрольное исследование 2     |  |
|--|--------------------------------|---|--------------------------------|--|
|  | терапия флуконазолом, абс. (%) | терапия флуконазолом + Генферон® + Лактоном® абс. (%), $\chi^2$ | терапия флуконазолом, абс. (%) | терапия флуконазолом + Генферон® + Лактоном®, абс. (%), $\chi^2$ |
| Отличный                                   | 17 (34,0)                      | 40 (80,0), $\chi^2=1,69$  | 17 (34,0)                      | 44 (88,0), $\chi^2=2,61$   |
| Хороший                                    | 20 (40,0)                      | 10 (20,0), $\chi^2=1,78$  | 14 (28,0)                      | 4 (8,0), $\chi^2=1,45$   |
| Удовлетворительный                         | 7 (14,0)                       | 0 (0,0), $\chi^2=3,19$  | 11 (22,0)                      | 2 (5,0), $\chi^2=3,09$   |
| Неудовлетворительный                       | 6 (12,0)                       | 0 (0,0), $\chi^2=3,45$  | 6 (12,0)                       | 0 (0,0), $\chi^2=1,56$   |
| Всего                                      | 50 (100)                       | 50 (100), $\chi^2=1,35$   | 50 (100)                       | 50 (100), $\chi^2=1,89$  |

Примечание.  $p$  – достоверность различий по показателям между группами 1 и 2;  $p < 0,05$ .

эффекта во время проведения контрольного исследования представлена в табл. 1.

Анализ данных табл. 1 показал, что во время проведения 1-го контроля у женщин, лечившихся флуконазолом, регистрировалась меньшая клиническая эффективность как по результатам клинических и лабораторных исследований, так и по оценке самих пациенток. Комплексная терапия с интравагинальным применением препарата Генферон® приводила к достоверно более высокому проценту клинического излечения с нормализацией лейкоцитарной реакции, функционального статуса НГ, исчезновения лабораторных признаков и снижения высоких концентраций грибов *Candida* в вагинальном секрете.

## Обсуждение

Частота развития КВВ после приема ингибиторов SGLT-2 составляла 15,8%, что дает общую заболеваемость 391,3/1000 человеко-лет (32,6/1000 человеко-месяцев) [22]. В других исследованиях показано, что уровень вагинальной колонизации *Candida* составлял 31%, частота симптоматического вагинита – 5–10% [3, 4, 8–11], а частота вагинита – 52–66/1000 человеко-лет [6]. Современная концепция терапевтического подхода заключается в элиминации патогенных факторов и активации репаративных процессов для устранения их негативных последствий и стимуляции резистентности. Подходы к терапии должны быть направлены на улучшение клинического состояния пациенток и нормализацию состояния факторов антимикробной защиты слизистых оболочек влагалища. Дефицит ИФН- $\alpha$  на поверхности слизистых оболочек и его роль в поддержании колонизационной резистентности предполагают использование рекомбинантных аналогов ИФН- $\alpha$  для терапии

данной патологии [23]. Комплексное воздействие препарата с антимикотическим действием и рекомбинантного ИФН- $\alpha$  повышает иммунологическую эффективность терапии ХРВВК при СД 2 [24]. Ограниченный ответ клинических симптомов и отрицательный результат культурального исследования после монотерапии флуконазолом у пациенток с СД 2 и ХРВВК объясняются высокой скоростью формирования резистентности к данному препарату и исходным состоянием иммунокомпрометированности, сопровождающим СД 2.

Анализ функциональной активности НГ вагинального секрета выявил дисфункции, выраженные в увеличении количества лейкоцитов в вагинальном секрете, повышении жизнеспособности изучаемых клеток, снижении активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов, нарушении кислородзависимого метаболизма, а также зарегистрировано достоверное угнетение спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности клеток вагинального секрета у пациенток с ХРВВК, что позволяет судить о достаточно длительном воздействии на НГ факторов, приводящих к дестабилизации локального иммунного гомеостаза. Наличие в составе Генферон® обезболивающего компонента бензокаина позволяет быстро нивелировать такие симптомы, как зуд, жжение в области вульвы, болезненность при мочеиспускании. Локальное применение таурина оказывает местный противовоспалительный эффект, что делает использование препарата Генферон® патогенетически оправданным. После лечения в контрольные точки исследования отмечены нормализация количества лейкоцитов, восстановление их кислородзависимого метаболизма в НСТ/НВТ-тесте, восстановление активности и интенсивности фагоцитарных реакций, протекающих в НГ вагинального секрета. Сочетание рекомбинантного ИФН- $\alpha$  и

активных компонентов препарата Генферон®, таких как таурин и бензокаин, повышает терапевтическую эффективность по сравнению с монотерапией системным антимикотиком, снижая выраженность воспалительных реакций за счет таурина, восстанавливая функционально-метаболический статус фагоцитов вагинального секрета, оказывая анестезирующее действие на вагинальную слизистую за счет бензокаина.

Полученные нами результаты показали, что комплексная терапия с применением рекомбинантного ИФН-α в составе препарата Генферон® усиливает защитные реакции в очаге воспаления за счет активации функций НГ, проявляющейся в нормализации общего числа лейкоцитов, увеличении активности и интенсивности фагоцитоза НГ, нормализации кислородзависимого метаболизма, что зарегистрировано во время проведения 1 и 2-го контроля. Полагаем, что применение препарата Генферон® приводит к ограничению вторичной альтерации в очаге повреждения слизистой (области вульвы и влагалища) и, как следствие, к снижению нейтрофильной инфильтрации. В свою очередь, ограничение воспалительной реакции в очаге повреждения слизистой препятствует гиперергическому характеру развития воспалительного процесса – эскалации сосудисто-экссудативных реакций, характерных для эпизода обострения ХРВВК, регистрируемых при проведении контрольных исследований.

### Заключение

1. Этиологическими агентами ХРВВК у 79% (n=79) и 28% (n=28) женщин позднего репродуктивного возраста являются *C. albicans* и *C. glabrata* соответственно, которые в период манифестации заболевания обнаруживаются во влагалищном отделяемом в количестве более чем  $10^4$  КОЕ/мл, а у па-

циентов с субкомпенсированным СД 2 ХРВВК встречается достоверно чаще, что требует дополнительного мониторинга микробиологических показателей вагинальной микробиоты.

2. Хроническое рецидивирующее течение ВВК у женщин с СД 2 сопровождается повышением количества НГ в вагинальном секрете, снижением их фагоцитарной активности на 25,8%, НСТ-редуцирующей активности – на 35,2%, функционального резерва – на 23,0% относительно референсных значений.

3. Комплексная терапия ХРВВК с местным применением рекомбинантного ИФН-α2b, бензокаина и таурина в составе препарата Генферон® (суппозиторий) является эффективным методом повышения клинико-иммунологической эффективности.

4. Восстановление вагинальной микробиоты в период поддерживающей терапии ХРВВК с помощью вагинального применения *L. acidophilus* в составе препарата Лактонорм® способствует предотвращению обострения заболевания и увеличению продолжительности межрецидивного периода.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.А. Гизингер – поисково-аналитическая работа, проведение исследования, статистические расчеты, написание статьи; Е.Н. Андреева – поисково-аналитическая работа, написание статьи.



**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution: O.A. Gizinger – search and analytical work, conducting research, statistical calculations, writing an article; E.N. Andreeva – search and analytical work, writing an article.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН (протокол №29 от 10.05.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (protocol №29 dated 10.05.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

- De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis.* 2002;2(1). DOI:10.1186/1471-2334-2-1
- Коротких И.Н., Анисимова Т.В., Бригадирова В.Ю. Особенности лечения хронических кольпитов у женщин с сахарным диабетом. *Вестник новых медицинских технологий.* 2013;20(2):257-61 [Korotkih IN, Anisimova TV, Brigadirova VY. The features of treatment of chronic colpitis in the women with diabetes. *Journal of New Medical Technologies.* 2013;20(2):257-61 (in Russian)].
- Nowakowska D, Gaj Z, Nowakowska-Glab A, Wilczyński J. Częstość występowania zarazeń grzybami u kobiet ciężarnych i nieciężarnych z cukrzycą i bez cukrzycy. *Ginekolog Pol.* 2009;80(3):207-12 [Article in Polish].
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-32. DOI:10.1056/NEJMoa1504347
- Burekovic A, Dizdarevic-Bostandzic A, Godinjak A. Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients-predictor of Acute Infections. *Med Arch.* 2014;68(3):163-6. DOI:10.5455/medarch.2014.68.163-166
- Yokoyama H, Nagao A, Watanabe S, Honjo J. Incidence and risk of vaginal candidiasis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in real-world practice for women with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2019;10(2):439-45. DOI:10.1111/jdi.12912
- Bassyouni RH, Wegdan AA, Abdelmoneim A, et al. Phospholipase and Aspartyl Proteinase Activities of Candida Species Causing Vulvovaginal Candidiasis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25(10):1734-41. DOI:10.4014/jmb.1504.04009
- Шляпников М.Е., Неганова О.Б., Портянникова Н.П. Микотический кольпит: этиология, патогенез, диагностика и клинико-лабораторная классификация (клиническая лекция). *Тольяттинский медицинский консилиум.* 2016;5-6:69-78 [Shlyapnikov ME, Neganova OB, Portyannikova NP. A mycotic colpitis: a etiology, pathogenetic mechanism, diagnosis and laboratory classification (clinical lecture). *Tol'yatinskii Meditsinskii Konsilium.* 2016;5-6:69-78 (in Russian)].
- Czaja CA, Rutledge BN, Cleary PA, et al. Urinary tract infections in women with type 1 diabetes mellitus: survey of female participants in the epidemiology of diabetes interventions and complications study cohort. *J Urol.* 2009;181(3):1129-34; discussion 1134-5. DOI:10.1016/j.juro.2008.11.021
- Гизингер О.А., Зиганшин О.Р., Шеметова М.А. Иммунный статус, система перекисного окисления липидов, факторы антиоксидантной защиты у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. *Медицинская иммунология.* 2017;19(S):131 [Gizinger OA, Ziganshin OR, Shemetova MA.

Immunnyj status, sistema perekisnogo okislenija lipidov, faktory antioksidantnoj zashhity u bol'nyh s recidivirujushhej herpesvirusnoj infekciej. *Medicinskaja Immunologija.* 2017;19(S):131 (in Russian)].

- Nash EE, Peters BM, Lilly EA, et al. A Murine Model of Candida glabrata Vaginitis Shows No Evidence of an Inflammatory Immunopathogenic Response. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147969. DOI:10.1371/journal.pone.0147969
- Гизингер О.А., Семенова И.В., Никушкина К.В. Нарушения активности нейтрофилов, динамики дефенсинов и других антимикробных пептидов в вагинальном секрете женщин с урогенитальным кандидозами и способы их коррекции. *Успехи медицинской микологии.* 2013;11:81-4 [Gizinger OA, Semenova IV, Nikushkina KV. Narusheniya aktivnosti nejtrofilov, dinamiki defensinov i drugih antimikrobnnyh peptidov v vaginal'nom sekrete zhenshhin s urogenital'nym kandidozami i sposoby ih korrekcii. *Uspehi Medicinskoj Mikologii.* 2013;11:81-4 (in Russian)].
- Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med.* 2009;206(2):299-311. DOI:10.1084/jem.20081463
- Verma A, Gaffen SL, Swidergall M. Innate Immunity to Mucosal Candida Infections. *J Fungi (Basel).* 2017;3(4):60. DOI:10.3390/jof3040060
- Nyirjesy P, Sobel JD. Genital mycotic infections in patients with diabetes. *Postgrad Med.* 2013;125(3):33-46. DOI:10.3810/pgm.2013.05.2650
- Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с почечной недостаточностью, после трансплантации почки, с сахарным диабетом и иммуносупрессией. Рекомендации Европейской ассоциации урологов. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;6:4-14 [Infekcii mochevuyvodjashhhij putej u pacientov s pochechnoj nedostatocnost'ju, posle transplantacii pochki, s saharnym диабетом i immunosupressiej. Rekomendacii Evropejskoj associacii urologov. *Effektivnaja Farmakoterapija.* 2015;6:4-14 (in Russian)].
- Goswami D, Goswami R, Banerjee U, et al. Pattern of Candida species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral Fluconazole therapy. *J Infect.* 2006;52(2):111-7. DOI:10.1016/j.jinf.2005.03.005
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1-187. DOI:10.15585/mmwr.rr7004a1
- Урогенитальный кандидоз. Клинические рекомендации Российского общества дерматологов, венерологов и косметологов (РОДВК). 2020 [Urogenital'nyj kandidoz. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskogo obshchestva dermatologov, venerologov i kosmetologov (RODVK). 2020 (in Russian)].
- Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2012;77(1):40-8. DOI:10.5414/cn107216
- Овденко М.Б. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Бестима в комплексной терапии хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск. 2006 [Ovdenko MB. Kliniko-immunologicheskaja otsenka effektivnosti primeneniia Bestima v kompleksnoj terapii khronicheskogo retsidiviruiushchego kandidoznogo vul'vovaginita u zhenshhin. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Cheliabinsk. 2006 (in Russian)].
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
- Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther.* 2017;34(7):1707-26. DOI:10.1007/s12325-017-0573-0
- Кравченко Е.Н., Набока М.В. Эффективность оригинального комбинированного препарата рекомбинантного интерферона альфа в лечении бактериального вагиноза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(2):9-14 [Kravchenko EN, Naboka MV. Efficacy of the original combined interferon-based medication in the treatment of bacterial vaginosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2016;15(2):9-14 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

12.03.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU