

# Оценка эффективности применения пептидно-цитокинового препарата в комплексной терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита

Е.А. Росюк✉

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

## Аннотация

**Введение.** В литературе приводятся данные о том, что до 75% женщин в репродуктивном возрасте переносят 1 эпизод острого кандидозного вульвовагинита (КВВ) в жизни, до 45% отмечают 2 случая и более, до 20% знакомы с рецидивирующим (часто осложненным) вариантом течения этого заболевания. Рецидивирующий КВВ требует нестандартного подхода и применения других методов лечения помимо антимикотических препаратов.

**Цель.** Оценить эффективность применения пептидно-цитокинового препарата Суперлимф в комплексной терапии рецидивирующего КВВ.

**Материалы и методы.** Все этапы диагностики и лечения прошли 90 пациенток, которых разделили на 3 группы. Группу 1 (n=30) наблюдали на фоне проведения стандартной терапии антимикотиками с добавлением препарата Суперлимф 10 ЕД 2 раза в сутки вагинально 10 дней. Затем сразу же без перерыва применяли препарат Суперлимф 10 ЕД 1 раз в сутки вагинально 10 дней. Группу 2 (n=30) составили пациентки, которым назначали лечение противогрибковыми препаратами с добавлением препарата Суперлимф 10 ЕД 2 раза в сутки вагинально 10 дней. В группу 3 (n=30) вошли женщины, которым проводили стандартную антимикотическую терапию без добавления других препаратов.

**Результаты.** Через 10 дней от начала терапии жалобы полностью исчезли у 100% пациенток групп 1 и 2, рецидив КВВ отметили 2 (6,7%) женщины из группы 3. Ни одна из пациенток исследуемых групп не прекратила терапию из-за возникновения нежелательных явлений, отмечая хорошую и отличную переносимость. Через 6 мес после окончания терапии уровень лактобактерий в урогенитальном соскобе по результатам исследования Фемофлор-16 был высоким в группах 1 и 2 – у 96,7% женщин в каждой из них, в группе 3 – у 83,3%. Высокий уровень представительства грибов рода *Candida* не обнаружен ни у одной из пациенток групп 1 и 2, тогда как в группе 3 он выявлен у 16,7%.

**Заключение.** Добавление препарата Суперлимф 10 МЕ к стандартной антимикотической системной терапии во время обострения КВВ позволяет значительно снизить число рецидивов у женщин в течение 6 мес после окончания лечения. Комплексная терапия с включением препарата Суперлимф может стать альтернативой монотерапии флуконазолом у пациенток с рецидивирующими КВВ, в частности у женщин, планирующих беременность. Препарат Суперлимф возможно использовать при беременности после консультации врача и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

**Ключевые слова:** рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, цитокинотерапия, Суперлимф

**Для цитирования:** Росюк Е.А. Оценка эффективности применения пептидно-цитокинового препарата в комплексной терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. Гинекология. 2024;26(4):331–337. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203062

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Evaluation of the effectiveness of a peptide-cytokine agent in the complex therapy of recurrent candidal vulvovaginitis

Elena A. Rosyuk✉

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

## Abstract

**Background.** The literature shows that up to 75% of women of reproductive age suffer at least one episode of acute candidal vulvovaginitis (CVV) in life, up to 45% report 2 cases or more, up to 20% experience recurrent (often complicated) course of this disease. Recurrent CVV requires a non-standard approach and the use of other treatment methods in addition to antimycotic agents.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the peptide-cytokine agent Superlymph in the complex therapy of recurrent CVV.

**Materials and methods.** The study included 90 patients which were divided into three groups. All patients underwent all stages of diagnosis and treatment. Group 1 (n=30) received standard of care with antimycotics + Superlymph 10 units twice a day vaginally for 10 days. Then without interruption, Superlymph 10 units once daily was administered vaginally for 10 days. Group 2 (n=30) included patients who received antifungal treatment with Superlymph 10 units twice a day vaginally for 10 days. Group 3 (n=30) included females who received standard antimycotic therapy without other drugs.

**Results.** Ten days after the start of therapy, the symptoms were completely relieved in 100% of patients in Groups 1 and 2, and 2 (6.7%) patients from Group 3 reported CVV recurrence. None of the patients in the study groups discontinued therapy due to adverse events, and all patients reported good or excellent tolerability. Six months after the end of therapy, the percent of *Lactobacilli* in the urogenital scraping according to the Femoflor-16 test was high in Groups 1 and 2 – 96.7% in patients of both groups. In Group 3, it was 83.3%. A high abundance of *Candida* spp. was not found in any of the patients in Groups 1 and 2, while in Group 3, it was found in 16.7% of patients.

**Conclusion.** The addition of Superlymph 10 units to the standard antimycotic systemic therapy during the exacerbation of CVV can significantly reduce the number of relapses in women within 6 months after the end of treatment. Complex therapy with Superlymph can be an alternative to fluconazole monotherapy in patients with recurrent CVV, particularly in women planning pregnancy. Superlymph can be used during pregnancy after consulting a doctor and following the prescribing information.

**Keywords:** recurrent candidal vulvovaginitis, cytokine therapy, Superlymph

**For citation:** Rosyuk EA. Evaluation of the effectiveness of a peptide-cytokine agent in the complex therapy of recurrent candidal vulvovaginitis. Gynecology. 2024;26(4):331–337. DOI: 10.26442/20795696.2024.4.203062

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Росюк Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ.  
E-mail: elenakdc@yandex.ru

✉ Elena A. Rosyuk – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University.  
E-mail: elenakdc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1303-3955

## Введение

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) – это инфекционно-воспалительное заболевание слизистой влагалища и кожи наружных половых органов, вызванное грибами рода *Candida*. В литературе приводятся данные о том, что до 75% женщин в репродуктивном возрасте переносят 1 эпизод острого заболевания в жизни, до 45% отмечают 2 случая и более, до 20% знакомы с рецидивирующим (часто осложненным) вариантом течения заболевания. Особенно часто КВВ встречается у пациенток с патологией эндокринной системы, беременных и ВИЧ-инфицированных женщин. Способствуют распространению болезни бесконтрольное применение антибиотиков, гормональных методов контрацепции, чрезмерное увлечение гигиеническими прокладками и тампонами, использование цитостатиков [1–3].

Грибы рода *Candida* – это полиморфные микроорганизмы, которые обитают преимущественно в тканях, богатых гликогеном. В 55–75% случаев возбудителем КВВ является *Candida albicans*, в других случаях обнаруживают *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*. Они могут существовать в форме дрожжей, псевдогифов и нитей мицелия (гифальной формы). Род грибов *Candida non-albicans* не формирует псевдомицелий [4, 5].

Выделяют 2 клинические формы КВВ:

- 1) острый вульвовагинальный кандидоз;
- 2) рецидивирующий (хронический) вульвовагинальный кандидоз (не менее 4 обострений КВВ в течение 12 мес).

В случае рецидивирующего КВВ, вызванного *Candida spp.*, чувствительными к азоловым антимикотикам, рекомендована двухэтапная тактика лечения: вначале следует купировать симптомы обострения и добиться микологической эрадикации, а затем продолжить курс терапии, предотвращающий избыточный рост *Candida spp.*, с целью профилактики рецидивов КВВ в течение 6 мес. При отсутствии возможности определить чувствительность к антимикотикам перед началом лечения или при наличии устойчивости к азоловым препаратам терапия рецидивирующего КВВ вызывает затруднение, в связи с чем вопрос поиска эффективной и безопасной схемы лечения КВВ остается открытым.

Рецидивирующий КВВ требует нестандартного подхода и применения других методов лечения помимо антимикотических препаратов, в частности нормализации менструальной функции (при олигоменорее), компенсации экстрагенитальных заболеваний (подбора дозы сахароснижающих препаратов при сахарном диабете, назначения антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции, коррекции дозы глюкокортикоидов и иных мер), а в случае отсутствия системных заболеваний – коррекции изменений в иммунной системе [6].

Роль иммунной системы при рецидивирующем КВВ остается дискуссионной. Ряд авторов полагают, что в макроорганизме грибковая инфекция распространяется на фоне сдвигов в системе иммунитета [7]. В частности, в работе Е.Ю. Даниловой и соавт. (2021 г.) показано, что при рецидивирующем кандидозе любой локализации встречаются нарушения местного иммунитета [8]. Все сказанное говорит о разноречивости данных по этому вопросу, что, соответственно, требует дальнейшего исследования.

В других исследованиях рассматриваются существенные нарушения в иммунной системе пациенток с рецидивирующим КВВ, а именно: повышение уровня провоспалительных цитокинов [интерлейкина (ИЛ)-6, интерферона (ИФН)- $\gamma$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$ ] и снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Соотношение ИФН- $\gamma$ /

ИЛ-10 может быть маркером тяжести течения и частоты рецидивов инфекции. Эти же исследователи обосновывают эффективность сочетания антимикотиков и препаратов ИФН, доказав сокращение числа рецидивов по сравнению с другими методами [7].

В нашем исследовании показана эффективность добавления локальной цитокинотерапии в схему противорецидивного лечения у пациенток с КВВ. Выбор препаратов цитокинового ряда обусловлен многочисленным успешным опытом применения терапии в других областях медицины [9–18].

**Цель исследования** – оценить эффективность применения препарата Суперлимф в комплексной терапии рецидивирующего КВВ.

## Материалы и методы

Исследование проводили на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ (г. Екатеринбург, зав. каф. – д-р мед. наук, проф. Т.А. Обоскалова) и ООО «Семейная клиника» (г. Екатеринбург, глав. врач – д-р мед. наук, доц. Е.М. Вишнёва).

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, установленный диагноз – рецидивирующий КВВ (4 обострения и более в год), согласие принять участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет, отсутствие менструального цикла (постменопауза, период беременности или кормления грудью, синдром истощенных яичников и др.), наличие инфекций, передаваемых половым путем.

Для достижения поставленной цели отобраны 98 женщин, из которых 8 исключены по следующим причинам: нежелание использовать любые лекарственные препараты – 2 человека, нарушение режима использования препаратов (самовольное прекращение приема) – 3 человека, смена места жительства или отъезд – 3 человека. Все этапы диагностики и лечения прошли 90 женщин, которых разделили на 3 группы.

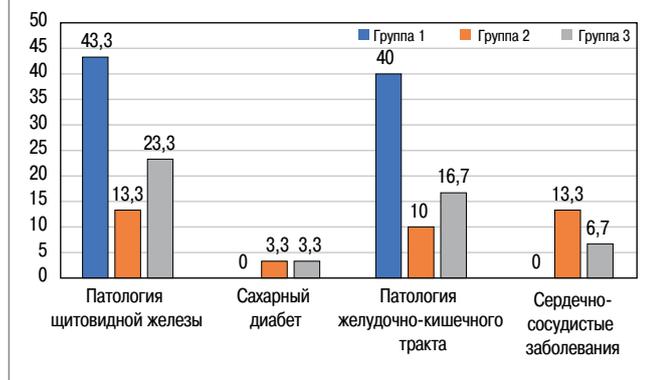
Группу 1 ( $n=30$ ) наблюдали на фоне проведения стандартной терапии антимикотиками с добавлением препарата Суперлимф 10 ЕД 2 раза в сутки вагинально 10 дней. Затем сразу же без перерыва применяли Суперлимф 10 ЕД 1 раз в сутки вагинально 10 дней.

Группу 2 ( $n=30$ ) составили пациентки, которым назначали лечение противогрибковыми препаратами с добавлением Суперлимф 10 ЕД 2 раза в сутки вагинально 10 дней.

В группу 3 ( $n=30$ ) вошли женщины, которым проводили стандартную антимикотическую терапию без добавления других препаратов.

Деление на группы происходило следующим образом: пациентки, которые ранее (до участия в исследовании) уже применяли противорецидивную терапию флуконазолом 150 мг в сутки 1 раз в неделю в течение 6 мес на II этапе лечения (но по-прежнему имели рецидивы КВВ), проходили этап рандомизации с целью выбора группы 1 или 2. Для уменьшения системной ошибки отбора и смещения распределения исследование являлось рандомизированным, а разделение на группы – случайным (с помощью вытягивания таблички с номером 1 или 2). В клинических рекомендациях отмечено, что при отсутствии эффекта от стандартной терапии, рецидивах допустима оптимизация медикаментозного лечения [19].

В группу 3 включили пациенток, которые до участия в исследовании не применяли противорецидивную терапию флуконазолом 150 мг в сутки 1 раз в неделю в течение 6 мес на II этапе лечения, т.к. в большинстве случаев хронический рецидивирующий кандидоз поставлен им впервые.

**Рис. 1. Экстрагенитальная патология пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, %.****Fig. 1. Extragenital conditions of patients with recurrent candidal vulvovaginitis, %.**

На первичном приеме осуществляли сбор жалоб и анамнеза, проводили объективное исследование: общий осмотр, осмотр наружных половых органов, осмотр в зеркалах (оценивали состояние шейки матки и влагалища), рН-метрию, забор отделяемого для проведения лабораторных методов исследования, влагалищно-абдоминальное исследование.

Стандартная антимикотическая терапия, которую применяли во всех 3 группах, включала пероральную форму флуконазола – капсулы (дозировка – 150 мг). В период обострения женщины принимали 150 мг флуконазола в 1, 4 и 7-й дни лечения, далее – только в группе 3 для профилактики обострения 150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес. Местные антимикотики не применяли. Схемы прописаны в документе «Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» и официально приняты на территории Российской Федерации [19].

В группах 1 и 2 профилактику рецидива проводили с применением препарата Суперлимф 10 ЕД по схемам, представленным ранее. Суперлимф относится к препаратам фармакотерапевтической группы «иммуностимуляторы; другие иммуностимуляторы». Действующее вещество – белково-пептидный комплекс из лейкоцитов крови свиней Суперлимф®, вспомогательные компоненты – какао масло и ланолин безводный. Фармакологическое действие Суперлимф (указанное в инструкции) – противовирусное, противомикробное, противогрибковое. Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, фактора некроза опухоли), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров.

Препарат обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. На основании того что Суперлимф нормализует местный иммунитет, принято решение о включении лекарственного средства в комплексную терапию рецидивирующего КВВ.

Профилактика рецидивов КВВ с применением цитокинов обоснована тем, что полного представления о патогенетических механизмах рецидивирования КВВ в настоящее время нет [19]. Медицинское сообщество нуждается в поиске альтернативных мер профилактики обострения заболева-

ния наряду с рекомендацией замены группы антимикотических препаратов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением стандартных принципов описательной статистики в таблице Excel, оценку достоверности осуществляли в программе Statistica 6.0.

## Результаты

### Общая характеристика пациенток исследуемых групп

Пациентки сопоставимы по возрасту:  $29,2 \pm 6,65$ ,  $28 \pm 6,2$  и  $27,6 \pm 4,56$  года ( $p > 0,05$ ) соответственно.

В каждой группе были пациентки, страдающие соматической патологией в хронической форме. Структура экстрагенитальной патологии представлена на рис. 1. При этом мы отметили высокий процент патологии щитовидной железы (гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита) у женщин группы 1 – 43,3% ( $p_{1,2}=0,009$ ), заболеваний желудочно-кишечного тракта – 40% ( $p_{1,2}=0,006$ ;  $p_{1,3}=0,046$ ). При этом патология сердечно-сосудистой системы преобладала у женщин группы 2 – 13,3% ( $p_{1,2}=0,04$ ).

Общее число пациенток с соматической патологией сопоставимо по группам: 46,6% ( $n=14$ ), 43,3% ( $n=13$ ) и 50% ( $n=15$ ) соответственно ( $p > 0,05$ ). В группе 1 аллергические реакции отмечены у 20% ( $n=6$ ) женщин, оперативные вмешательства – у 33,3% ( $n=10$ ), прием лекарственных препаратов – у 36,7% ( $n=11$ ). В группе 2 аллергия в анамнезе имела у 10% ( $n=3$ ) женщин, операции – у 60% ( $n=18$ ), применение лекарств – у 36,7% ( $n=11$ ). В группе 3 отягощение анамнеза по аллергии имело у 13,3% ( $n=4$ ) женщин, оперативное лечение – у 16,7% ( $n=5$ ), прием различных лекарственных препаратов – у 33,3% ( $n=10$ ). Статистическая значимость различий отсутствует ( $p > 0,05$ ), за исключением процента оперативных вмешательств в группе 2 – 60%, тогда как в группе 1 – 33,3% ( $p=0,039$ ), в группе 3 – 16% ( $p=0,0003$ ).

Возраст менархе у пациенток исследуемых групп составил  $13,1 \pm 1,4$ ,  $14 \pm 1,6$  и  $13 \pm 0,9$  года ( $p_{1,2}=0,035$ ;  $p_{2,3}=0,0096$ ), возраст начала половой жизни в группах 1–3 –  $19,3 \pm 2,3$ ,  $19 \pm 3,1$  и  $19,3 \pm 1,9$  года ( $p > 0,05$ ).

Гинекологические заболевания (помимо рецидивирующего КВВ) отмечены во всех группах: в группе 1 – у 80% ( $n=24$ ), в группе 2 – у 66,7% ( $n=20$ ), в группе 3 – у 66,7% ( $n=20$ );  $p > 0,05$ . Достоверных различий не получено в числе пациенток, имеющих никотиновую зависимость: 13,3% ( $n=4$ ), 16,7% ( $n=5$ ) и 20% ( $n=6$ ) соответственно, а также в проценте приверженности наркотикам – в группе 2 была 1 пациентка (3,3%), употреблявшая наркотики в прошлом, в группах 1 и 3 такие женщины отсутствовали ( $p > 0,05$ ).

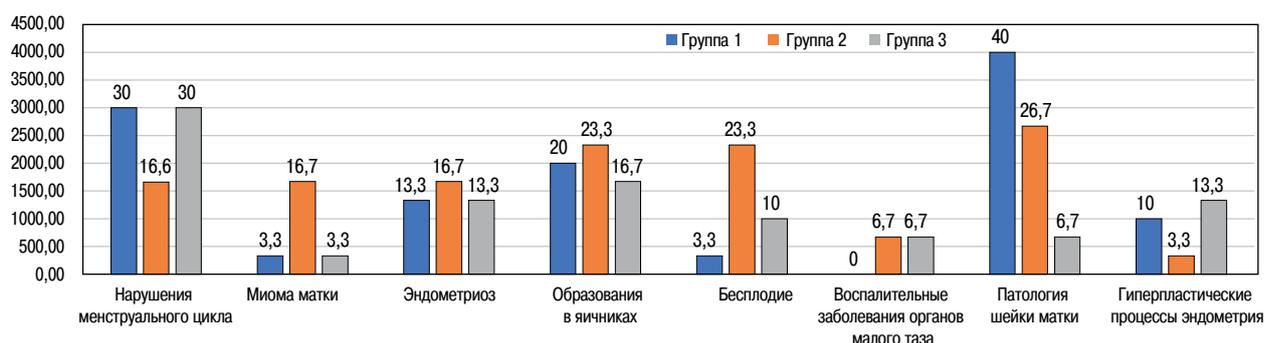
Структура гинекологической патологии представлена на рис. 2. Статистическая значимость различий имеется только в отношении процента бесплодия в браке: в группе 1 – 3,3% ( $n=1$ ), в группе 2 – 23,3% ( $n=7$ );  $p=0,02$ , а также в отношении патологии шейки матки: в группе 1 – 40% ( $n=12$ ), в группе 3 – 6,7% ( $n=2$ );  $p=0,0018$ .

Индекс массы тела пациенток 3 групп составил  $23,6 \pm 2,97$ ,  $24,5 \pm 5,9$  и  $24,6 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p > 0,05$ ).

В структуре методов контрацепции пациенток группы 1 преобладали комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – 33,3% ( $n=10$ ), презерватив использовали 23,3% ( $n=7$ ), не применяли методы контрацепции 46,7% ( $n=14$ ).

В группе 2 не пользовались методами контрацепции 60% ( $n=18$ ), предпочитали презерватив 30% ( $n=9$ ), применяли КОК 10% ( $n=3$ ).

Пациентки группы 3 чаще использовали презерватив – 43,3% ( $n=13$ ), КОК – 10% ( $n=3$ ), не применяли методы контрацепции 23,3% ( $n=7$ ).

**Рис. 2. Структура гинекологической патологии у пациенток с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, %.****Fig. 2. Structure of gynecological conditions in patients with recurrent candidal vulvovaginitis, %.****Таблица 1. Жалобы пациенток исследуемых групп до начала терапии, абс. (%)****Table 1. Pre-treatment symptoms in study subjects, abs. (%)**

Параметр	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	p
Зуд и жжение	66,7 (20)	56,7 (17)	53,3 (16)	>0,05
Выделения	53,3 (16)	56,7 (17)	56,7 (17)	>0,05
Запах	40 (12)	20 (6)	36,7 (11)	>0,05
Среднее число рецидивов в год	5,4±1,54	5,6±1,38	5,97±1,73	>0,05
Гиперемия (per speculum)	63,3 (19)	63,3 (19)	60 (18)	>0,05
Выделения (per speculum)	83,3 (25)	80 (24)	70 (21)	>0,05

Женщины группы 1 достоверно чаще использовали КОК по сравнению с пациентками групп 2 ( $p=0,02$ ) и 3 ( $p=0,02$ ). Исследуемые группы 2 чаще, чем группы 3, не применяли методы контрацепции ( $p=0,0034$ ).

Во всех 3 группах у пациенток были беременности, закончившиеся родами, абортми и невынашиваниями.

#### **Динамика жалоб пациенток до начала терапии и через 6 мес**

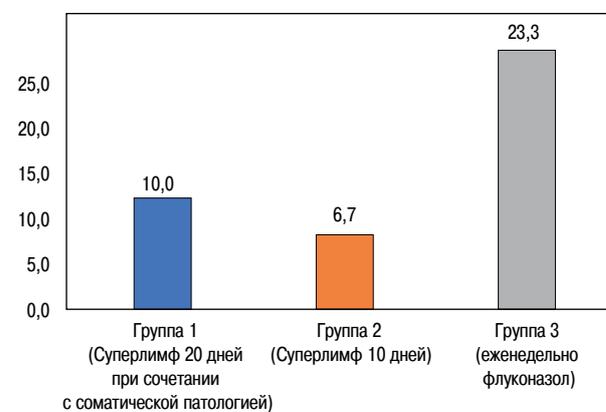
Все 100% пациенток предъявляли жалобы на зуд или жжение, неприятный запах, при осмотре обнаружены гиперемия слизистых влагалища и преимущественно творожистые выделения. Среднее число рецидивов составляло 5–6 раз в год (1 раз в 2 мес). Провоцирующими факторами являлись половой контакт, переохлаждение, акклиматизация или авиаперелет, стрессы. Зачастую рецидив возникал без каких-либо определенных причин. Жалобы и данные осмотра пациенток до начала лечения представлены в табл. 1.

Через 10 дней от начала терапии жалобы полностью исчезли у 100% пациенток групп 1 и 2, у 2 (6,7%) женщин группы 3 произошел рецидив КВВ.

Через 1 мес терапии мы оценивали переносимость лечения и наличие побочных эффектов.

Пациентки всех 3 групп высоко оценили переносимость терапии по 5-балльной шкале, где 1 – «ужасно», 5 – «отлично». В группе 1 средний балл составил 4,87±0,4, в группе 2 – 4,9±0,3, в группе 3 – 4,9±0,4 ( $p>0,05$ ).

Ни одна из пациенток исследуемых групп не прекратила лечение из-за побочных эффектов, отмечая хорошую и отличную переносимость.

**Рис. 3. Частота рецидивов в течение 6 мес, %.****Fig. 3. Relapse rate within 6 months, %.**

Частота рецидивов КВВ в группах в течение полугодия представлена на рис. 3. Через 6 мес после окончания терапии 3 (10%) пациентки группы 1 отмечали наличие рецидива КВВ, соответственно, применяли местные антимикотики для коррекции состояния. В группе 2 рецидив КВВ через 6 мес отмечали 2 (6,7%) женщины. В группе 3 рецидив КВВ возник у 7 (23,3%) пациенток ( $p<0,05$ ).

#### **Оценка эффективности противорецидивной терапии КВВ по данным лабораторных методов исследования**

Перед началом терапии и через 6 мес пациенткам исследовали биоценоз урогенитального тракта методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Фемофлор-16).

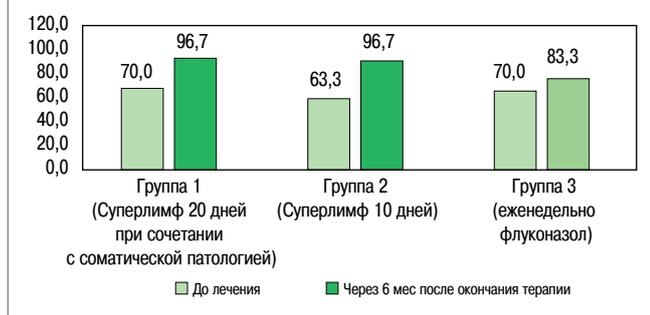
По результатам дообследования среди пациенток группы 1 до проведения терапии достаточное количество лактобактерий выявлено у 70% ( $n=21$ ), условно-патогенная флора в титре  $>10^4$  – у 56,7% ( $n=17$ ), грибы рода *Candida* в титре  $>10^4$  – у 83,3% ( $n=25$ ). Среднее значение уровня глюкозы крови составило 4,9±0,5 ммоль/л.

Среди пациенток группы 2 до проведения терапии достаточное количество лактобактерий по результатам анализа Фемофлор-16 отмечено у 63,3% ( $n=19$ ), условно-патогенная флора в высоком титре – у 56,7% ( $n=17$ ), грибы рода *Candida* – у 93,3% ( $n=28$ ). Средний уровень глюкозы крови натощак составил 4,83±0,6 ммоль/л.

Среди женщин группы 3 данные дообследования до проведения терапии показали достаточное количество лакто-

**Рис. 4. Количество лактобактерий в половых путях женщин исследуемых групп до и после терапии, %.**

**Fig. 4. The percent of *Lactobacilli* in the genital tract of women of the study groups before and after therapy, %.**



бактерий у 70% ( $n=21$ ), условно-патогенную микрофлору в высоком титре – у 46,7% ( $n=14$ ), грибы рода *Candida* – у 86,7% ( $n=26$ ). Средний уровень глюкозы крови составил  $4,99 \pm 0,4$  ммоль/л.

Через 6 мес после окончания терапии уровень лактобактерий по данным Фемофлор-16 стал высоким в группе 1 – 96,7% (повысился с 70%), в группе 2 – 96,7% (повысился с 63,3%), в группе 3 повышение было незначительным – 83,3% (повысился с 70%). Наглядно данные представлены на рис. 4.

Высокий уровень представительства грибов рода *Candida* через 6 мес после окончания терапии не обнаружен ни у одной из пациенток групп 1 и 2, тогда как в группе 3 он выявлен у 5 (16,7%) женщин.

## Обсуждение

Средний возраст пациенток, страдающих рецидивирующим КВВ, составил 27–29 лет. Это средний репродуктивный возраст, в котором женщины имеют за плечами беременности с разнообразным исходом (роды, аборт и невынашивание), более одного полового партнера в жизни, применяли различные варианты контрацепции (не всегда эффективные), страдают соматической и гинекологической патологией, что может приводить к изменению гомеостаза, в том числе и влагалищного биоценоза, и, соответственно, повышать вероятность развития заболеваний, вызванных условно-патогенной флорой, к каким относится КВВ [20].

Следует отметить, что пациентки группы 1 имели более высокий процент экстрагенитальной патологии, которая могла привести к рецидивированию КВВ. В литературе описано, что коррекция фоновых заболеваний положительно влияет на эффективность терапии КВВ, особенно при заболеваниях пищеварительной системы [21]. Несмотря на очевидность взаимосвязи процессов нарушений в работе щитовидной железы и КВВ, научные данные по этому вопросу очень скудны и представлены в довольно ранних источниках литературы [22].

Женщины группы 1 статистически значимо чаще применяли в качестве контрацепции КОК. При приеме гормональных контрацептивов, особенно на протяжении длительного времени, происходит значительное ослабление иммунитета, следовательно, создаются благоприятные условия для роста и стремительного размножения грибков рода *Candida*, что может способствовать рецидивированию КВВ [23].

Исследование показало, что пациентки во всех 3 группах хорошо перенесли противорецидивную терапию и не отметили появления побочных эффектов или аллергических

реакций. Приведенные данные подтверждают исследования эффективности терапии КВВ, представленные другими авторами [20–22].

Эффективность 2 схем применения препарата Суперлимф сопоставима с применением флуконазола как в субъективной оценке (жалобы пациентов), так и по результатам лабораторных методов исследования через 10 дней применения терапии, однако у 2 (6,7%) женщин группы 3 уже через 10 дней наблюдали рецидив. Особенностью терапии КВВ является высокая эффективность применения системных или местных антимикотиков в период обострения заболевания. Большой проблемой для медицинского сообщества является поиск эффективного противорецидивного лечения рецидивирующего КВВ, которое бы позволило максимально долго не прибегать к лечению обострения. В настоящее время при рецидивирующем КВВ рекомендуется исключить и минимизировать воздействие факторов риска (максимальная коррекция фоновой экстрагенитальной и генитальной патологии, оптимизация медикаментозного лечения). Мероприятия по санации кишечного резервуара грибов *Candida* spp. для предотвращения рецидивов КВВ являются до сих пор недоказанными и, следовательно, малообоснованными мерами профилактики рецидивов КВВ [19].

Пациенткам с рецидивирующим КВВ помимо большого числа грибов рода *Candida* в половых путях характерно снижение числа лактобактерий (в отличие от бактериального вагиноза – не тотальное, а незначительное уменьшение числа микроорганизмов) и повышение числа условно-патогенной флоры в титре  $>10^4$ . Подтверждением этих данных является информация о том, что культивирование *C. albicans* в присутствии *Lactobacillus* spp. снижает активность и размножение грибов [19].

Таким образом, в группах, в которых применяли препарат Суперлимф, количество рецидивов снижалось в 2,3–3,5 раза в течение последующих 6 мес. Несмотря на то что Суперлимф применяли только в первый месяц, эффект оказался пролонгированным и сокращал частоту рецидивов КВВ в группах применения препарата Суперлимф в течение последующих 5 мес. В дальнейшем мы планируем оценить частоту рецидивов в группах в течение года от начала терапии, применяя курс препарата Суперлимф при купировании возникающего обострения КВВ.

Через 6 мес противорецидивной терапии отмечена сопоставимая эффективность в уменьшении числа рецидивов, а также снижении количества грибов рода *Candida* по данным лабораторных методов исследования в группах 1 и 2 пациенток, в которых в первый месяц применяли курсы препарата Суперлимф.

## Заключение

Пациентки с рецидивирующим КВВ характеризуются значительными изменениями микрофлоры половых путей, что требует не только проведения терапии антимикотиками, но и создания условий для восстановления нормальной микрофлоры.

В составе комплексной терапии рецидивирующего КВВ препарат Суперлимф в дозе 10 МЕ обладает высокой эффективностью, а также хорошим уровнем переносимости и безопасности. Следует отметить, что пациентки с отягощенным соматическим анамнезом (с гипотиреозом/аутоиммунным тиреоидитом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта), а также женщины, принимающие КОК, относятся к группе риска по развитию рецидивов КВВ, поэтому можно говорить о целесообразности продления курса препара-

та Суперлимф еще на 10 дней – по 1 суппозиторию 1 раз в день, общая продолжительность курса – 20 дней (согласно инструкции к препарату).

Добавление препарата Суперлимф к стандартной антимикотической системной терапии во время обострения позволяет значительно снизить число рецидивов (более чем в 2 раза) у женщин в течение 6 мес от начала лечения по сравнению с пациентками, еженедельно принимающими системный флуконазол в течение полугода.

Комплексная терапия с использованием препарата Суперлимф может являться альтернативой монотерапии флуконазолом у пациенток с рецидивирующими КВВ, в частности у женщин, планирующих беременность. Следует отметить, что применять препарат Суперлимф при беременности возможно после консультации врача в соответствии с инструкцией по медицинскому применению\*.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства междунаrodnым критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентки 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.

## Литература/References

1. Чаплыгин А.В., Котрехова Л.П., Согомонян Л.М., и др. Топическая терапия кандидозного вульвовагинита. *Проблемы медицинской микологии.* 2022;24(2):149 [Chaplygin AV, Kotrehova LP, Sogomonian LM, et al. Topical therapy of vulvovaginal candidiasis. *Problems in Medical Mycology.* 2022;24(2):149 (in Russian)].
2. Ключарева С.В., Белова Е.А., Ключарев Г.В., Пучнина Л.И. Терапия рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. *Проблемы медицинской микологии.* 2022;24(2):82 [Klyuchareva SV, Belova EA, Klyucharev GV, Puchnina LI. Therapy of recurrent candidal vulvovaginitis. *Problems in Medical Mycology.* 2022;24(2):82 (in Russian)].
3. Гаджиева М.Ш., Омаров Н.С.-М., Омарова Х.М., Магомедова И.Х. Современные принципы лечения дисбактериоза влагалища у женщин с миомой матки. *Уральский медицинский журнал.* 2018;(5):34-40 [Gadzhieva MS, Omarov NS-M, Omarova HM, Magomedova IH. Modern principles of treatment of vaginal dysbiosis in women with uterine myoma. *Ural Medical Journal.* 2018;(5):34-40 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2018.04.081
4. Чернова Н.И., Бебнева Т.Н. Возможности диагностики и лечения кандидозного вульвовагинита на современном этапе. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;37:12-5 [Chernova NI, Bebneva TN. Vozmozhnosti diagnostiki i lecheniia kandidoznogo vul'vovaginita na sovremennom etape. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2018;37:12-5 (in Russian)].
5. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Богатырева Л.Н., Гриценко И.А. Оптимизация схем лечения рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. *Медицинский алфавит.* 2019;2(14):27-30 [Tkachenko LV, Sviridova NI, Bogatyryova LN, Gritsenko IA. Optimization of treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Medical Alphabet.* 2019;2(14):27-30 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-27-30
6. Надей Е.В., Нечаева Г.И., Шупина М.И. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов с позиции клинической иммунологии. *Акушерство и гинекология.* 2015;10:97-102 [Nadei EV, Nechaeva GI, Shupina MI. Optimization of combination therapy for female genital inflammatory diseases in the context of clinical immunology. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;10:97-102 (in Russian)].
7. Байрамова Г.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2013. 47 с. [Bairamova GR. Retsidiviruiushchii vul'vovaginal'nyi kandidoz: klinika, diagnostika, lechenie. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M.; 2013. 47 p. (in Russian)].
8. Данилова Е.Ю., Шабашова Н.В., Фролова Е.В., и др. Иммунопатогенез орофарингеального кандидоза у больных гемобластозами. *Проблемы медицинской микологии.* 2021;23(3):38-45 [Danilova JY, Shabashova NV, Frolova EV, et al. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in patients with hemoblastosis. *Problems of Medical Mycology.* 2021;23(3):38-45 (in Russian)].
9. Грудянов А.И., Фоменко Е.В., Беркутова И.С. Изучение клинической эффективности местного иммуномодулирующего препарата Суперлимф при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени. *Клиническая стоматология.* 2022;25(1):44-7 [Grudyanov AI, Fomenko EV, Berkutova IS. Clinical evaluation of Superlymph a local immunomodulator in the treatment of patients with a slight chronic generalized periodontitis. *Clinical Dentistry (Russia).* 2022;25(1):44-7 (in Russian)]. DOI:10.37988/1811-153X\_2022\_1\_44
10. Новикова Е.П., Снимщикова И.А., Ререкин И.А., и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения препарата Суперлимф в комплексном лечении больных осложненными формами острого сальпингоофорита. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия «Естественные, технические и медицинские науки».* 2012;6-1:278-84 [Novikova EP, Snimshchikova IA, Rerekin IA, et al. Kliniko-immunologicheskaiia effektivnost' primeneniia preparata Superlimf v kompleksnom lechenii bol'nykh oslozhnennymi formami ostrogo sal'pingooforita. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriiia "Estestvennyie, tekhnicheskie i meditsinskie nauki".* 2012;6-1:278-84 (in Russian)].
11. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В., Кукарская И.И. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» (рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах «ТЮЛЬПАН»). *Акушерство и гинекология.* 2023;4:132-44 [Dikke GB, Sukhanov AA, Ostromensky VV, Kukarskaya II. Course and outcomes of pregnancy in patients with chronic endometritis and impaired reproductive function after receiving complex treatment with drug Superlymph: randomized control trial in parallel groups "TULIP". *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2023;4:132-44 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.74
12. Хлебкова Ю.С., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., и др. Оптимизация методов лечения пациенток с диспластическими заболеваниями шейки матки легкой степени. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(5):75-80 [Khlebikova YuS, Mezhevitinova EA, Abakarova PR, et al. Optimization of treatments in patients with mild cervical dysplastic diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(5):75-80 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201717575-80

\*Препарат Суперлимф. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_2.aspx?routingGuid=ef022209-09da-458c-9635-f9c46473af0](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_2.aspx?routingGuid=ef022209-09da-458c-9635-f9c46473af0). Ссылка активна на 15.08.2024

13. Хурасева А.Б., Гайдарова А.Х., Манжосова М.И., Роговская С.И. Оптимизация лечения цервицитов в раннем репродуктивном возрасте с помощью локальной цитокинотерапии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(3):48-51 [Khuraseva AB, Gaidarova AKh, Manzhosova MI, Rogovskaya SI. Optimization of local cytokine therapy for cervicitis at an early reproductive age. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(3):48-51 (in Russian)].
14. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., и др. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета. *Акушерство и гинекология*. 2018;12:42-9 [Dobrohotova YuE, Gankovskaya LV, Borovkova EI, et al. Improvement of management tactics for pregnant women with cervical dysplasia, by correcting innate immunity indicators. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;12:42-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.12.42-49
15. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И., Цуканов А.Ю., и др. Комбинированная терапия больных рецидивирующим циститом с применением комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов: первые результаты. *Урология*. 2022;6:47-55 [Kulchavenya EV, Neymark AI, Tsukanov AYU, et al. Combined therapy of patients with recurrent cystitis using a complex of natural antimicrobial peptides and cytokines: first results. *Urologiya*. 2022;6:47-55 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2022.6.47-55
16. Синчихин С.П., Салов И.А., Проскурина Е.В., Синчихина Е.С. Оценка эффективности применения антимикробного пептидно-цитокинового препарата в комплексном лечении беременных с бессимптомной бактериурией. *Гинекология*. 2023;25(1):106-11 [Sinchikhin SP, Salov IA, Proskurina EV, Sinchikhina ES. Evaluation of the effectiveness of an antimicrobial peptide-cytokine product in the complex treatment of pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Gynecology*. 2023;25(1):106-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.1.202098
17. Овчинников А.Ю., Егиян С.С., Акопян Л.В. Топическая цитокинотерапия при хроническом тонзиллите. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(28):26-31 [Ovchinnikov AIu, Egyian SS, Akopyan LV. Topical Cytokine Therapy in Chronic Tonsillitis. *Effektivnaia Farmakoterapiia*. 2022;18(28):26-31 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-28-26-31
18. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(4):19-27 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Panfilova YuO, Shmatkova AS. A new approach to treatment of HPV-associated recurrent chronic cervicitis using local cytokine therapy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(4):19-27 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2019-4-19-27
19. Клинические рекомендации диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2019. Режим доступа: <https://microbius.ru/library/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zabolevaniy-soprovozhdayuschih-sya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovykh-putey-zhenschin>. Ссылка активна на 15.09.2024 [Klinicheskie rekomendatsii diagnostiki i lecheniia zabolevaniy, soprovozhdaiushchikhsia patologicheskimi vydeleniyami iz polovykh putei zhenshin. 2019. Available at: <https://microbius.ru/library/klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zabolevaniy-soprovozhdayuschih-sya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovykh-putey-zhenschin>. Accessed: 15.09.2024 (in Russian)].
20. Нуралиев Ф.Н. Изучение иммунологических изменений у пациентов с урогенитальным кандидозом. *Тверской медицинский журнал*. 2023;1:264-6 [Nuraliev FN. Study of immunological changes in patients with urogenital candidiasis. *Tverskoi Meditsinskii Zhurnal*. 2023;1:264-6 (in Russian)].
21. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз у женщин в перименопаузе. Вопросы практической кольпоскопии. *Генитальные инфекции*. 2023;1:38-45 [Zarochentseva NV, Dzhidzhikhia LK. Recurrent vulvovaginal candidiasis in women in perimenopause. Questions of practical colposcopy. *Genital Infections*. 2023;1:38-45 (in Russian)]. DOI:10.46393/27826392\_2023\_1\_38
22. Иванова Л.А., Сильницкий П.А., Караев З.О., и др. Функциональное состояние щитовидной железы и толерантность к глюкозе у больных кандидозом. *Казанский медицинский журнал*. 1989;70(3):190-2 [Ivanova LA, Sil'nitskii PA, Karaev ZO, et al. Funktsional'noe sostoianie shchitovidnoi zhelezy i tolerantnost' k gliukoze u bol'nykh kandidozom. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 1989;70(3):190-2 (in Russian)].
23. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Донников А.Е. Вульвовагиниты смешанной этиологии и реальная клиническая практика. *Гинекология*. 2020;22(4):82-7 [Prilepskaya VN, Abakarova PR, Donnikov AE. Vulvovaginitis of mixed etiology and real clinical practice. *Gynecology*. 2020;22(4):82-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.4.200307

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2024