

Перспективное лечение бесконечно повторяющегося вульвовагинального кандидоза

И.А. Куликов, ORCID: 0000-0003-2499-4727, e-mail: ginkulikov@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Кандидоз является самой распространенной грибковой инфекцией с преимущественным поражением слизистых оболочек, вызываемой грибами рода *Candida*.

Среди *Candida* spp. встречаются штаммы, устойчивые к современным антимикотическим препаратам. С распространением заболеваемости кандидозом и широким использованием противогрибковой терапии проблема поиска эффективного лечения приобретает все большую значимость.

Склонность *C. albicans* к антигенной мимикрии и подавлению иммунного ответа опосредует уклонение гриба от иммунного ответа и развитие избыточного воспаления. Ускользание гриба рода *Candida* от факторов местного неспецифического иммунитета способствует нарушению инициации антительного ответа и клеточных реакций приобретенного иммунитета, имеющих ключевое значение в противокандидозной защите. Таким образом, отсутствие адекватного местного иммунного ответа слизистых оболочек является возможной причиной формирования рецидивирующей формы ВВК.

Современное лечение рецидивирующего кандидоза у сформированных групп риска предусматривает использование профилактической агрессивной этиотропной терапии, но в меньшей дозе, а патогенетически обоснованное лечение заключается в регуляции местного иммунного ответа во влагалище за счет иммуномодулирующих препаратов, которые ингибируют рост грибов за счет активации врожденного и приобретенного звеньев иммунитета слизистых. Иммуномодуляторы местного действия, кроме того, способствуют восстановлению поврежденных слизистых оболочек и дополнительной lubricации тканей в отличие от антимикотических средств, обладающих на ранних этапах лечения склонностью к усилению клинических проявлений инфекции и сухости слизистых при местном применении.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, лечение, иммунный ответ, иммуномодуляторы, иммунопатогенез, тетрадекапептид ТЕККРРЕТВЕРЕКЕ, *Candida*

Для цитирования: Куликов И.А. Перспективное лечение бесконечно повторяющегося вульвовагинального кандидоза. *Медицинский совет*. 2020;(13):157–165. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-157-165.

Конфликт интересов. Статья написана при поддержке ОАО «Авексима». Это никак не повлияло на мнение автора.

Advanced therapy for eternal vulvovaginal candidiasis recurrences

Iliia A. Kulikov, ORCID: 0000-0003-2499-4727, e-mail: ginkulikov@yandex.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Candidiasis is the most common fungal infection predominantly affecting the mucous membrane. The fungus *Candida* causes these lesions. There are strains resistant to modern antimycotic drugs among *Candida* spp. Due to the increase in candidiasis prevalence and the widespread use of antifungal agents, the issue of effective treatment is becoming increasingly important.

Liability of *C. albicans* to antigenic mimicry and suppression of the immune response mediates the evasion of the fungus from the immune response and development of excessive inflammation. The evasion of the fungus *Candida* from the local nonspecific immunity factors contributes to the breakdown of the antibody response initiation and cellular reactions of the acquired immunity, which are of key importance for anti-candidiasis protection. Therefore, the lack of an adequate local immune response from the mucous membranes is a possible reason for the development of a recurrent vulvovaginal candidiasis.

Modern treatment for recurrent candidiasis in the formed risk groups involves the use of prophylactic aggressive etiotropic therapy, but at a lower dose, and the pathogenetically substantiated treatment involves regulating the local immune response in the vagina through the use of immunomodulatory drugs that inhibit the growth of fungi by activating the innate and acquired components of mucosal immunity. In addition, local immunomodulators contribute to the recovery of damaged mucous membranes and additional lubrication of tissues in contrast to antimycotics, which tend to increase the clinical manifestations of infection and dryness of mucous membranes when applied topically in the early stages of treatment.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, treatment, immune response, immunomodulators, immunopathogenesis, ТЕККРРЕТВЕРЕКЕ tetradecapeptide, *Candida*

For citation: Kulikov I.A. Advanced therapy for eternal vulvovaginal candidiasis recurrences. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):157–165. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-157-165.

Conflict of interest: The article is published with the support of Avexima JSC. It has not actually affected the author's opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – инфекционное заболевание нижних отделов женского репродуктивного тракта, наиболее часто вызываемое *Candida albicans*.

Известно более 170 *Candida* spp., из них около 20 являются возбудителями кандидоза. Главными и наиболее часто встречаемыми возбудителями кандидоза являются *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*.

Наиболее изученной из *Candida* spp. в отношении морфологии, физиологии, генетики и изменчивости, патогенных свойств является *C. albicans* (Robin) Berkhout.

Candida tropicalis (Castellani) Berkhout, *Candida parapsilosis* (Ashford) Langeron et Talice и *Candida glabrata* (Anderson) Meyer and Yarrow являются наиболее частыми причинами возникновения тяжелых и рецидивирующих форм, не чувствительных к антимикотической терапии, что требует совершенно другого подхода к лечению, так как после окончания длительной общепринятой терапии, продолжающейся около 6 мес., состояние возвращается заново [1, 2]. В масштабном исследовании 1927 штаммов грибов рода *Candida*, выделенных от пациентов с ВВК, установлено прогрессивное снижение этиологической значимости *C. albicans* с 90,2 до 66,7% за последние 10 лет [3]. За 2010–2020 гг. среди *C. non-albicans* отмечен рост *C. glabrata* с 6,5 до 16,7%; *C. krusei* – с 2,2 до 7,4%; *C. parapsilosis* – с 0 до 4%; *C. tropicalis* – с 1,1 до 2,8% и *C. kefyr* – с 0 до 1,8%. Тем не менее *C. albicans* сохраняет ведущее значение в этиологии ВВК.

Существует две морфологические разновидности существования *Candida albicans*: комменсальная дрожжевая Y-форма и патогенная гифальная H-форма. Для развития вагинальной инфекции необходима способность *C. albicans* к диморфному переходу от круглой яйцеобразной типичной дрожжевой клетки (Y) к гифальному мицелиальному растущему организму (H). Штаммы *C. albicans*, которые не обладают способностью к диморфному переходу, как правило, непатогенны [4]. Дрожжевые Y-формы *C. albicans* можно обнаружить в кишечнике и влагалище более чем у 50% здоровых бессимптомных субъектов. Комменсальные Y-клетки неагрессивно воспринимаются хозяином и могут находиться в небольшом количестве на поверхности эпителия влагалища. Гифальная H-форма обнаруживается в патологических образцах, полученных из пораженных тканей, включая ткани женщин с ВВК, в том числе с рецидивирующей формой [5]. Способность *C. albicans* развивать гифы необходима для развития вагинальной инфекции, поскольку гифы опосредуют имплантацию кандид в слизистую вплоть до субэпителиального слоя [4]. Гифы образуют прочный слой биопленки, который сильно адгезируется к внешнему слою эпителия влагалища, а затем проникают в него.

Вирулентность *C. albicans* опосредована способностью образовывать гифы. Факторами вирулентности *Candida*, которые играют роль при инфекциях слизистой оболочки, являются адгезия, диморфизмы с антигенными вариациями, продукция ферментов, особенно секрета аспарагино-

вых протеаз (Saps), и состав клеточной поверхности [6, 7]. Недавно было предположено, что новая протеаза, а именно кандидализин, секретируется с помощью гифов *Candida*. Эта протеаза является белковым токсином, который повреждает эпителиальные клетки и, таким образом, провоцирует иммунные реакции хозяина.

Причины, по которым дрожжевая форма *C. albicans* переходит в гифальную, недостаточно ясны. Морфогенез кандид ассоциирован с повышенным уровнем эстрогена, повышением pH влагалища и нарушением микробиоценоза влагалища [6].

Увеличение уровня эстрогенов наблюдается при беременности, при применении оральных контрацептивов, при применении гормонозаместительной терапии в периоде постменопаузы, при наличии избыточного веса. В периоды высокой эстрогенной активности женщины наиболее подвержены вагиниту. Об этом далее свидетельствует тот факт, что у девочек в препубертатном периоде и женщин в постменопаузе – периодах, ассоциированных с низким уровнем продуцирования эстрогена, кандидозный вагинит развивается редко. Помимо физиологических изменений, эстроген также проявляет иммуномодулирующее действие, включая снижение экспрессии антимикробного пептида, модулированную экспрессию PRR, снижение презентации антигена, снижение прайминга T-клеток, снижение продукции антител слизистой оболочки и нарушение передачи сигналов Th17. Эстроген не только оказывает плейотропное действие на организм женщины, но и непосредственно влияет на саму *C. albicans*. Эстроген усиливает адгезию *Candida* к вагинальным эпителиальным клеткам и способствует увеличению длины гифов. Также показано, что эстроген повышает экспрессию грибкового белка теплового шока Hsp90, повышая, таким образом, устойчивость к биологическим и химическим факторам [6]. Вместе эти обусловленные эстрогеном модификации иммунных реакций хозяина и грибов могут частично объяснить механизмы хронизации кандидоза.

Бактериальная микробиота и pH вагинальной среды также важны для поддержания здоровой слизистой оболочки влагалища, поэтому введение антибиотиков является фактором риска развития кандидоза, предположительно, через разрушение естественных бактериальных сообществ, существующих на слизистой [6]. Снижение уровней лактобацилл, продуцирующих кислоту, приводит к повышению уровня pH во влагалище и увеличению колонизации потенциальных патогенов, включая *C. albicans*. Низкий pH влагалища ингибирует переключение дрожжей в гифальную форму у *C. albicans* [6]. Однако *Candida* может обладать улучшенными механизмами противодействия резким изменениям pH и, как было показано, способна нейтрализовать избыток кислоты аммиаком. Кроме того, этот механизм аутоиндуцирует развитие гифов [7].

Таким образом, современные представления о морфогенезе гриба рода *Candida* и условиях, при которых реализуется переход комменсальной Y-формы в патогенную H-форму, возможно, послужат ключом к пониманию патогенеза кандидоза для успешной борьбы с рецидивированием этого заболевания.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) является чрезвычайно распространенной инфекцией слизистых оболочек нижних отделов женского репродуктивного тракта, вызванной в основном грибом *Candida albicans*. Глобально распространенность ВВК выше, чем для других видов кандидоза. Используя приблизительные оценки восприимчивых глобальных групп населения и показателей заболеваемости для каждого из этих болезненных состояний, инвазивный кандидоз вызывает ~700 000 случаев в год, оральная инфекция приводит к ~15,5 млн инфекций в год, а один только рецидивирующий ВВК (РВВК) вызывает ~140 млн случаев в год [8]. Уровень заболеваемости острым ВВК практически невозможно оценить, учитывая не учтенное в статистике самостоятельное приобретение потребителями в значительной степени эффективных безрецептурных антимикотиков [9]. Вульвовагиниты грибковой этиологии занимают, по данным различных авторов, до 40% в структуре всех инфекционных поражений наружных половых органов [10]. ВВК наиболее часто поражает женщин репродуктивного возраста [11, 12].

Факторами риска ВВК являются применение некоторых групп препаратов (антибиотиков, кортикостероидов, оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогена), беременность, сахарный диабет, факторы поведения (частое употребление сладостей, ношение ежедневных гигиенических прокладок, ношение тесной одежды, синтетических колготок, негативный эмоциональный фон, сидячий образ жизни, низкая физическая активность, сексуальная активность и некоторые гигиенические привычки) [8, 13]. Факторы риска для РВВК в настоящее время неизвестны, хотя общегеномные исследования ассоциации начали раскрывать некоторые генетические детерминанты восприимчивости [8].

Выделяют следующие клинические формы кандидозного поражения органов мочеполовой системы [14–16].

Бессимптомное кандидоносительство: клинические проявления заболевания отсутствуют, грибы рода *Candida* выявляются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл), во влагалищном микробиоценозе абсолютно доминируют *Lactobacillus* spp. в умеренно большом количестве (10^6 – 10^8 КОЕ/мл). *C. albicans*, будучи членом нормальной микробиоты человека, в количестве до 10^5 КОЕ/мл может бессимптомно колонизировать слизистую оболочку влагалища в составе нормофлоры.

Манифестная инфекция с выраженным воспалением слизистой оболочки влагалища может развиваться в результате амплификации гифальной массы во влагалище, внедрения гифов в эпителий и выработки эффекторов вирулентности.

■ **Острый или неосложненный ВВК:** вызывается *C. albicans*, характеризуется легким или среднетяжелым течением, развивается на фоне нормального иммунитета, у отдельно взятой пациентки встречается спорадически. Распространенные симптомы заболевания включают вагинальный зуд, жжение, боль и покраснение. Часто они

сопровождаются вагинальными выделениями, представляющими собой сладж гифальной массы, эпителия, иммунных клеток и вагинальной жидкости.

По данным исследователей, 70–75% женщин имеют в течение жизни хотя бы один эпизод ВВК, при этом у 10–20% из них заболевание приобретает рецидивирующий характер [17].

■ **Хронический или осложненный ВВК:** к осложненным формам ВВК относятся рецидивирующие, тяжелого течения и non-*albicans*-этиологии [18]. Рецидивирующее течение определяется наличием четырех или более эпизодов симптоматического ВВК в год. При тяжелом течении ВВК наблюдается обширная вульварная эритема, отек, эксфолиация и образование трещин [17]. Для хронического ВВК вследствие длительного течения на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища преобладают сухость, атрофичность, лихенификация в области поражения и скудные беловатые выделения из влагалища [19].

■ **Истинный кандидоз:** при клинически выраженной картине вульвовагинита во влагалищном микробиоценозе выявляются грибы рода *Candida* в высоком титре (более 10^4 КОЕ/мл) в сочетании с *Lactobacillus* spp. в высоком титре (более 10^6 КОЕ/мл), диагностически значимые титры других условно-патогенных микроорганизмов отсутствуют.

■ **Сочетание ВВК и бактериального вагиноза:** дрожжеподобные грибы в высоком титре обнаруживают на фоне большого количества (более 10^9 КОЕ/мл) анаэробных бактерий и *G. vaginalis* при резком снижении титра или в отсутствии *Lactobacillus* spp.

Патогенез РВВК сложен и до настоящего времени остается недостаточно изученным [20]. Учитывая, что при всех трех клинических формах выделяются практически одни и те же штаммы *C. albicans* и non-*albicans*, можно предположить, что причиной развития заболевания являются особенности организма хозяина.

С одной стороны, патогенетической основой ВВК является избыточное воспаление [8]. Физиологическое предназначение воспаления заключается в устранении патогенов и восстановлении повреждений, вызванных вредными стимулами. Однако неэффективный иммунный ответ приводит к постоянному растягивающему клеточному стрессу, распространению и увеличению воспалительной реакции. В этих ситуациях воспаление становится патологическим, дефектным, приводя к значительным изменениям функций тканей, с постоянными и системными нарушениями гомеостаза. Эти состояния обычно возникают, когда патоген становится способным уклоняться и подавлять иммунные реакции хозяина, создавая нишу, которая не нарушает его размножение и приводит к непрерывной стимуляции и усилению воспалительных иммунных реакций.

Стратегии уклонения грибов рода *Candida* от иммунитета разнообразны [21]: ингибирование пироптоза макрофагов; ингибирование образования фаголизосом; предупреждение TLR4-опосредованной стимуляции иммунных реакций путем снижения экспрессии TLR4 на эпителиальных клетках; уклонение от классических и

альтернативных путей системы комплемента; ингибирование продукции IL-12, IL-17 и IFN- γ хозяина; нейтрализация и уклонения от окислительного стресса путем экспрессии супероксиддисмутазы, образования каталазы и вакуоли (грибковой органеллы). Также вид *Candida* обладает способностью защищать свой β -глюкан (лиганд Dectin-1) с помощью своих компонентов клеточной стенки, предотвращая распознавание патогена Dectin-1 опосредованным путем и, таким образом, ингибируя Dectin-1-опосредованные иммунные реакции. Таким образом, стратегии уклонения *Candida* от иммунитета противодействуют эффективной реализации реакций преимущественно неспецифического врожденного звена местного иммунитета влагалища.

С другой стороны, ВВК считается результатом недостаточности локальных иммунных механизмов слизистой влагалища [22]. Роль общего снижения иммунитета в патогенезе РВВК опровергается наблюдением, что в отличие от других видов кандидоза (инвазивного и орофарингеального (ОФК)) РВВК является заболеванием иммунокомпетентных и в остальном здоровых женщин [8]. В другом наблюдении РВВК встречался с одинаковой частотой среди иммунокомпетентных женщин и женщин с ослабленным иммунитетом [8]. Кроме того, были обнаружены различия в механизме иммунной защиты от ОФК и ВВК [23]. Исследования *in vitro* обнаружили, что иммунитет против *Candida* не опосредован системной защитой хозяина, и он в основном связан с локальным приобретенным иммунитетом слизистой оболочки [24]. Кроме того, известно, что противокандидозная защита связана с повышенным числом активированных лимфоцитов, в особенности с активацией CD4+Т-клеток, и наличием защитных антител, вырабатываемых В-лимфоцитами против компонентов *Candida* [4].

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидоза особую важность приобретает проблема его лечения. Современная терапия ВВК включает использование местных и системных противогрибковых средств. Значительные трудности возникают при лечении хронических рецидивирующих форм кандидоза [20]. Противогрибковая терапия эффективна при отдельных эпизодах кандидоза, но не предотвращает рецидивов [4]. Фактически поддерживающая терапия эффективным препаратом против *Candida* увеличивает время до рецидива, но не обеспечивает длительного эффекта. Кроме того, существует опасение, что повторное лечение может вызывать лекарственную устойчивость, смещать спектр видов *Candida* и приводить к увеличению частоты non-albicans, резистентных видов [4]. Так, в российском исследовании, охватывающем 2010–2020 гг., отмечается рост резистентности грибов рода *Candida* к антимикотикам [7]: более 25% *C. albicans*-штаммов резистентны к флуконазолу; чувствительность к миконазолу, ранее составлявшая 98,8%, теперь составляет 79,2%. Наблюдается выраженный рост резистентности к итраконазолу: резистентны

более 50% изолятов как *albicans*, так и non-*albicans*. Для снижения риска развития резистентности антимикотиков необходимо рационально и адресно назначать противогрибковую терапию. Антигрибковая терапия не показана при отсутствии симптомов и наличии только *Candida spp.* (носительство) [25]. Кроме того, для выбора правильной тактики лечения необходимо определение вида возбудителя (*albicans* или non-*albicans*) и чувствительности к антимикотикам [26, 27]. В настоящее время разработаны средства и методы, необходимые для точной лабораторной диагностики кандидоза, вызванного практически любым видом *Candida* [28]. Современные экспресс-системы, использующие несколько сахаров, позволяют идентифицировать до нескольких десятков видов кандид. Хотя большинство используемых тест-систем являются простыми одноразовыми наборами для определения в основном только *C. albicans*, что также позволяет очень быстро идентифицировать возбудителя инфекции – причину воспалительного процесса и начать раннюю этиологически обоснованную терапию [25]. Необходимо соблюдать комплаенс в соблюдении схемы лечения. Быстрый стиль жизни крупных городов и современного поколения обусловил рост популярности применения коротких схем с высокоэффективными антимикотиками в современном обществе. Зачастую после исчезновения симптоматики заболевания многие пациентки самостоятельно отменяют назначенные схемы лечения, прерывая полный курс, что может приводить к рецидивам и развитию нечувствительности к антигрибковым препаратам в будущем [29]. В лечении устойчивого к антимикотикам кандидоза существует два подхода. В первом случае при неэффективности лечения проводят повторное подтверждение диагноза с посевом и выделение возбудителя, определение его вида и чувствительности к противогрибковым препаратам. Во втором случае после повторного подтверждения диагноза назначают местную терапию антимикотиками в высоких дозах и длительно [29]. При рецидивировании ВВК следует провести максимальную коррекцию фоновой экстрагенитальной и генитальной патологии, выполнить подбор оптимального медикаментозного лечения [27]. По результатам многочисленных сравнительных исследований остается недоказанной необходимость назначения системных антимикотиков для санации кишечника, продиктованная предположительной ролью кишечника как очага реинфекции. Также спорным остается вопрос о необходимости эмпирического лечения полового партнера или использования эубиотиков для коррекции кишечного дисбактериоза в борьбе с ВВК [30]. Ввиду роста резистентности к противогрибковым препаратам, возросшей актуальности лабораторного типирования возбудителя с определением чувствительности к антимикотикам, связанной с вытеснением из ниши возбудителей кандидоза классического патогена, отсутствия противорецидивной эффективности у противогрибковых препаратов, необходимо разрабатывать новые патогенетически обоснованные стратегии терапии РВВК. Исходя из имеющихся данных об одинаковой распространенности РВВК

среди иммунокомпетентных женщин и женщин с ослабленным иммунитетом, коррекция местного иммунитета влагалища является наиболее перспективным вектором эволюции терапевтических подходов.

Недавние исследования подчеркивают важность модулирования компонентов местного иммунитета слизистых оболочек половых органов, как резидентных клеток половых органов, так и локальных антительных ответов. У обезьян, иммунизированных против вируса иммунодефицита обезьян (ВИО) вагинально, вирус-специфичные вагинальные IgA и IgG, но не плазменные IgG коррелировали с защитой против ВИО [31]. В отличие от слизистой оболочки типа I, такой эпителий, как кишечный или маточный, где IgA в изобилии, во влагалище доминируют антиген-специфические антитела IgG [31].

Таким образом, в свете современных представлений о местном иммунитете влагалища и его ключевой роли при РВБК наиболее обоснованным является применение иммуномодулятора, локально корректирующего нарушения врожденного и приобретенного звеньев иммунитета влагалища. Таким препаратом является иммуномодулятор местного действия Гепон.

Гепон – иммуномодулирующий препарат, по химической структуре представляющий собой тетрадекапептид ТЕККРРЕТВЕРЕКЕ, состоящий из последовательности аминокислот: треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат. Молекула Гепона была разработана в Великобритании в 1994 г. ученым Рупертом Холмсом, имеющим докторскую степень в области молекулярной биологии. Название препарата Гепон (Hepon) происходит от аббревиатуры НЕР – human ezrin peptid, то есть пептид человеческого белка эзрина. Гепон является гомологом шарнирной области эзрина, соответствуя фрагменту эзрина между положениями 324 и 337. Всего в эзрине 585 аминокислотных остатков. Механизм действия Гепона, вероятно, опосредован его аллостерическим эффектом, который приводит к изменениям конформации и активации эзрина [32]. Эзрин широко представлен в клетках, в частности влагалища [33]. Во влагалище эзрин модулирует вагинальные клеточные взаимодействия, опосредует регуляцию эластичности влагалища, регуляцию микробного и химического трафика, которые определяют pH и микробную среду влагалища. В ряде исследований было отмечено, что применение препарата Гепон способствовало нормализации местной микрофлоры разнообразных биотопов: полости рта [34, 35], кишечника [36, 37], влагалища [38], что соотносится со способностью эзрина регулировать микробный биотоп слизистых оболочек.

Эзрин будучи белком цитоскелета клетки играет важную роль в активации и миграции В- и Т-лимфоцитов [39], а также в таких ключевых биологических процессах, как иммунологический синапсис в Т-лимфоцитах [40].

Гепон улучшает функционирование клеток как врожденного (повышает функциональную активность нейтрофилов, мобилизует и активирует макрофаги, увеличивает содержание натуральных киллеров), так и адаптивного

иммунитета (увеличивает содержание CD4+-лимфоцитов, повышает функциональную активность CD8+-лимфоцитов). Известно, что CD4+-Т-клетки играют особую роль в реакциях адаптивного иммунитета против *Candida* во влагалище [4]. Кроме того, Гепон регулирует факторы врожденного гуморального иммунитета (вызывает продукцию альфа- и бета-интерферонов) и приобретенного гуморального иммунитета (стимулирует продукцию антител к различным антигенам инфекционной природы).

С другой стороны, применение Гепона способствует ограничению выработки провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α). Механизм противовоспалительного действия может объясняться увеличением Т-регуляторных клеток среди CD4+-лимфоцитов под действием Гепона¹. Согласно современным данным, Т-регуляторные клетки (Tregs) играют жизненно важную роль в подавлении чрезмерного воспаления, сопровождающего развитие иммунных реакций. Кроме того, Tregs участвуют в контроле за всеми вариантами адаптивного Th-ответа в периферических лимфоидных органах.

Гепон в составе комбинированной терапии показан для лечения инфекций слизистых оболочек и кожи, вызванных грибами *Candida*, для снижения интенсивности симптомов воспаления (покраснение, отек, зуд, жжение, боль) слизистых оболочек и кожи, сухости слизистых оболочек. Кроме того, препарат показан для предотвращения эпизодов ВВК, который может быть спровоцирован применением антибиотиков. В отличие от противогрибковых средств, применение Гепона не требует определения чувствительности к нему гриба *Candida* [29, 41].

Гепон не применяют у детей до 12 лет. Применение при беременности возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный вред для плода. Гепон не рекомендуется для применения в период грудного вскармливания, а при необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить [3, 42, 43].

Применяют местно, наружно. Перед применением препарат растворяют в воде для инъекций (при наружном применении препарата, то есть для обработки кожи) или в 0,9%-ном растворе натрия хлорида (при местном применении препарата, то есть для обработки слизистых оболочек) [44, 45].

По данным 3 исследований с участием 142 пациентов с хроническим рецидивирующим урогенитальным кандидозом, устойчивым к терапии антимикотиками, через 1–2 дня после начала терапии Гепоном уменьшались или полностью прекращались симптомы воспаления слизистой оболочки влагалища и кожи крайней плоти (краснота, отечность, зуд, болезненность), а через 1 мес. после 3-кратного местного применения раствора Гепон отсутствовали клинические симптомы у 90–93% участников исследований [22, 38, 41]. Через месяц после применения препарата Гепон у 84–93% пациентов по

¹ Чулкина М.М. Механизмы иммуномодулирующего и регенерирующего действия тетрадекапептида ТЕККРРЕТВЕРЕКЕ в модели экспериментального язвенного колита: дис. ... на соискание ученой степени канд. биол. наук. М.; 2018. С. 163.

данным микробиологического анализа было зафиксировано отсутствие псевдомелиция кандид. Таким образом, в исследованиях при применении препарата Гепон была показана эффективность элиминации именно патогенной N-формы кандидоза, подтверждаемой наличием псевдомелиция *Candida*. В исследовании Н.В. Шабашовой и др., проведенном в 2010 г., за весь период наблюдения (1,5 года) у пациенток с РВБК не возникало рецидивов [22]. Кроме того, у пациенток с РВБК Гепон был эффективен в отношении изъязвлений и сухости слизистых оболочек влагалища [38]. По всей вероятности, уменьшение или исчезновение симптомов кандидоза в течение 1–2 дней после начала применения раствора препарата Гепон обусловлено противовоспалительным действием, а снижение риска рецидивов – иммуномодулирующим действием. Сухость влагалища – состояние слизистой оболочки влагалища, при котором снижается способность к нормальному выделению естественного секрета [46]. Слизь, секретируемая верхним слоем многослойного эпителия влагалища, состоит из муциновых белков, которые могут ингибировать проникновение вируса, а также содержат секреторные белки, обладающие микробицидной и противовирусной активностью [31]. В патогенезе ВВК снижение продукции слизи как физического фактора приобретенного иммунитета может иметь важное значение. Вероятно, коррекция сухости слизистых оболочек влагалища обусловлена восстановлением эпителия влагалища под действием Гепона. Возможно, в патогенезе вульвовагинального кандидоза до настоящего момента не уделялось должного внимания повреждению эпителиальной выстилки влагалища, опосредованному внедрением гифальной формы *Candida* и токсическим действием кандидализиана. А ведь эпителий влагалища является естественным барьером врожденного иммунитета. В клинических

испытаниях была показана высокая эффективность местного применения Гепона для лечения незаживающих эрозий и язв, в том числе при ВВК [22, 38, 47, 48]. Недавнее исследование механизма ранозаживляющего действия продемонстрировало прямое активирующее действие на фибробласты, являющиеся ключевыми участниками регенерации поврежденной ткани. В культурах NIH/3T3-фибробластов *in vitro* Гепон вызывал быструю активацию фибробластов и индуцировал их дифференцировку в миофибробласты, то есть те самые клетки, которые обеспечивают заживление поврежденных тканей².

За 25 лет с момента патентования препарата Гепон в Великобритании было проведено более 80 исследований с участием более 4 700 человек. Во всех исследованиях была отмечена хорошая переносимость препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных данных позволил оценить обоснованность назначения местного иммуномодулятора в лечении РВБК в свете современных представлений о его иммунопатогенезе. Препарат местного действия Гепон, кроме иммуномодулирующего действия, имеет в своем арсенале противовоспалительную и ранозаживляющую активность, которая комплементарно дополняет стандартную антимикотическую терапию и способствует повышению ее клинической и этиологической эффективности при РВБК.



Поступила / Received 29.07.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.08.2020

Принята в печать / Accepted 03.09.2020

² Чулкина М.М. Механизмы иммуномодулирующего и регенерирующего действия тетрадекапептида ТЕККРРЕТВЕРЕКЕ в модели экспериментального язвенного колита: дис. ... на соискание ученой степени канд. биол. наук. М.; 2018. С. 163.

Список литературы

1. Барнинова В.В., Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Соколова К.М., Полев Д.Е., Дудурич В.В. Микробиом верхних отделов женской репродуктивной системы. *Акушерство и гинекология*. 2020;(3):12–17. doi: 10.18565/aig.2020.3.12-17.
2. Апресян С.В.; Радзинский В.Е. (ред.) *Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 536 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432389.html>.
3. Рахматулина М.Р., Тарасенко Э.Н. Частота выявления грибов рода *Candida* у пациентов с урогенитальным кандидозом и анализ показателей их антимикотической резистентности за десятилетний период (2010–2020). *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):159–165. doi: 10.18565/aig.2020.7.159-165.
4. De Bernardis F., Arancia S., Sandini S., Graziani S., Norelli S. Studies of Immune Responses in *Candida* vaginitis. *Pathogens*. 2015;4(4):697–707. doi: 10.3390/pathogens4040697.
5. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG*. 2015;122(6):785–794. doi: 10.1111/1471-0528.12994.
6. Peters В.М., Yano J., Noverr М.С., Fidel P.L.Jr. *Candida* Vaginitis: When Opportunism Knocks, the Host Responds. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1003965. doi: 10.1371/journal.ppat.1003965.
7. Yul'kova S., Carman A.J., Danhof H.A., Collette J.R., Zhou H., Lorenz M.C. The fungal pathogen *Candida albicans* autoinduces hyphal morphogenesis by raising extracellular pH. *MBio*. 2011;2(3):e00055-1. doi: 10.1128/mBio.00055-11.
8. Willems H.M.E., Ahmed S.S., Liu J., Xu Z., Peters В.М. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27. doi: 10.3390/jof6010027.
9. Кисина В.И., Забиров К.И., Гушин А.Е. *Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 256 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442104.html>.
10. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л. (ред.) *Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 896 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457085.html>.
11. Дементьев А.С., Дементьева И.Ю., Кочетков С.Ю., Чепанова Е.Ю. *Акушерство и гинекология. Стандарты медицинской помощи*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 992 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970438664.html>.
12. Кубанова А.А. *Дерматовенерология: клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 320 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/RML0304V3.html>.
13. Zeng X., Zhang Y., Zhang T., Xue Y., Xu H., An R. Risk Factors of Vulvovaginal Candidiasis among Women of Reproductive Age in Xi'an: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9703754. doi: 10.1155/2018/9703754.
14. Бутов Ю.С., Потехаев Н.Н. *Дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 640 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440780.html>.
15. Молочкова Ю.В. *Дерматология. Краткий справочник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 112 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439487.html>.
16. Потехаев Н.Н., Акимов В.Г. *Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 456 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970435557.html>.
17. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р., Гомберг М.А., Минкина Г.Н. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из*

- половых путей женщин. Издание 2-е, испр. и доп. Российское общество акушеров-гинекологов. М.; 2019. 57 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/139186089-Klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zabolevaniy-soprovozhdayushchih-sya-patologicheskimi-vydele-niyami-iz-polovoyh-putey-zhenshin.html>.
18. Arfiputri D.S., Hidayati A.N., Handayani S., Ervianti E. Risk factors of vulvo-vaginal candidiasis in dermato-venereology outpatients clinic of Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia. *Afr J Infect Dis.* 2018;12(15):90–94. doi: 10.2101/Ajid.12v1S.13.
 19. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Курносенко И.В. Дифференцированная коррекция микробиоценоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности. *Акушерство и гинекология.* 2020;(5):139–143. doi: 10.18565/aig.2020.5.139-143.
 20. Ткаченко Л.В., Углова Н.Д., Свиридова Н.И. Практические аспекты лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Трудный пациент.* 2007;5(10):25–28. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6194>.
 21. Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Front Immunol.* 2019;10:2034. doi: 10.3389/fimmu.2019.02034.
 22. Шабашова Н.В., Кузьмина Д.А., Фролова Е.В., Симбарская М.Л., Учваткина А.Е., Филиппова Л.В., Мирзабалаева А.К. Нарушения местного иммунитета и иммунотерапия гепоном при хроническом воспалении слизистых оболочек разной локализации. *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.* 2010;2(4):59–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16532240>.
 23. Rosati D., Bruno M., Jaeger M., Ten Oever J., Netea M.G. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms.* 2020;8(2):144. doi: 10.3390/microorganisms8020144.
 24. Talaei Z., Sheikhbahaei S., Ostadi V., Ganjalikhani Hakemi M., Meidani M., Naghshineh E., et al. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Could It Be Related to Cell-Mediated Immunity Defect in Response to Candida Antigen? *Int J Fertil Steril.* 2017;11(3):134–141. doi: 10.22074/ijfs.2017.4883.
 25. Кульчавеня Е.В. *Инфекции и секс: туберкулез и другие инфекции урогенитального тракта как причина сексуальных дисфункций.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 168 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433447.html>.
 26. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин.* 2-е изд. М.; 2019. 56 с. Режим доступа: http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf.
 27. Серов В.Н., Сухих Г.Т. *Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология.* 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1024 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439760.html>.
 28. Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Байрамова Г.Р., Бурменская О.В., Довлетханова Э.Р., Донников А.Е. и др. *Заболевания шейки матки и генитальные инфекции.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 384 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434062.html>.
 29. Левчук И.П., Соков С.Л., Курочка А.В., Назаров А.П. *Поражения кожи при болезнях внутренних органов: иллюстрированное руководство для врачей.* 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453797.html>.
 30. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Стрельникова Н.В., Воронова Ю.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности персонализированного подхода в лечении бактериального вагиноза и его сочетания с вульвовагинальным кандидозом. *Акушерство и гинекология.* 2020;(3):198–202. doi: 10.18565/aig.2020.3.198-202.
 31. Kumamoto Y., Iwasaki A. Unique features of antiviral immune system of the vaginal mucosa. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(4):411–416. doi: 10.1016/j.coi.2012.05.006A.
 32. Holms R.D., Bessler W.G., Konopleva M.V., Ataullakhanov R.I. *Review of Russian ezrin peptide treatment of acute viral respiratory disease and virus induced pneumonia; a potential treatment for covid-19.* 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.10214.57925.
 33. Fadiel A., Lee H.H., Demir N., Richman S., Iwasaki A., Connell K., Naftolin F. Ezrin is a key element in the human vagina. *Maturitas.* 2008;60(1):31–41. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.03.007.
 34. Шабанова Н.В., Новикова В.П., Кузьмина Д.А., Оришак Е.А. Candida spp. и микробиоценоз полости рта у детей с декомпенсированной формой кариеса. *Проблемы медицинской микологии.* 2011;(1):23–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/candida-spp-i-mikrobotsenoz-polosti-rta-u-detey-s-dekompensirovannoy-formoy-kariеса>.
 35. Беленова И.А., Бондарева Е.С. Повышение эффективности комплексного лечения хронического катарального гингивита в детском возрасте путем применения местных иммунокорректоров. *Вестник новых медицинских технологий.* 2013;(1). Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4406.pdf>.
 36. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Галеева Е.В., Курбанова Г.М., Портных О.Ю., Учайкин В.Ф. Иммунотерапия при острых кишечных инфекциях у детей. Опыт использования нового иммуномодулятора «Гепон». *Детские инфекции.* 2003;(1):32–36. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11775558>.
 37. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И. Активатор местного иммунитета Гепон в комплексной терапии дисбиотических нарушений кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2003;(3):66–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17741971>.
 38. Тищенко А.Л. Новый подход к лечению рецидивирующего урогенитального кандидоза. *Гинекология.* 2001;3(6):210–212. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/01_06/210.shtml.
 39. Pore D., Gupta N. The ezrin-radixin-moesin family of proteins in the regulation of B-cell immune response. *Crit Rev Immunol.* 2015;35(1):15–31. Available at: 10.1615/critrevimmunol.2015012327.
 40. Yin L.-M., Duan T.-T., Ulloa L., Yang Y.-Q. Ezrin Orchestrates Signal Transduction in Airway Cells. In: Nilius B., de Tombe P., Gudermann T., Jahn R., Lill R., Petersen O. (eds.) *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* Springer, Cham; 2017. Vol. 174. doi: 10.1007/978-3-319-78774-9.
 41. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е. (ред.). *Иммунотерапия. Руководство для врачей.* 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 768 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453728.html>.
 42. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии.* 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
 43. Табева Г.И., Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Припутневич Т.В. Современные представления о микробиоте в гинекологии. *Акушерство и гинекология.* 2020;(2):38–44. doi: 10.18565/aig.2020.2.38-44.
 44. Торшин И.Ю., Аполихина И.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Громова О.А. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоканазола в лечении вагинальных инфекций. *Акушерство и гинекология.* 2020;(4):214–222. doi: 10.18565/aig.2020.4.214-222.
 45. Рахматулина М.Р., Малова И.О., Соколовский Е.В., Серов В.Н., Аполихина И.А., Мелкумян А.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с урогенитальным кандидозом. *Акушерство и гинекология.* 2016;(4 приложение):52–56. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-vedeniyu-bolnyh-urogenitalnyh-kandidozom.html>.
 46. Стеняева Н.Н., Красный А.М., Григорьев В.Ю. Сухость влагалища: молекулярно-биологические и сексологические аспекты. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2017;(4):26–33. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sukhost_vlagalishcha_molekulyarnobiologicheskie_i_seksologicheskie_aspekty.html.
 47. Дудченко М.А., Лысенко Б.Ф., Челишвили А.Л., Катлинский А.В., Атауллаханов Р.Р. Комплексное лечение трофических язв. *Лечащий врач.* 2002;(10):72–75. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2002/10/4529770>.
 48. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений. *Лечащий врач.* 2003;(5):78–79. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/05/4530365>.

References

1. Barinova V.V., Kuznetsova N.B., Bushtyeva I.O., Sokolova K.M., Polev D.E., Dudurich V.V. The microbiome of the upper female reproductive tract. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(3):12–17. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.3.12-17.
2. Apresyan S.V.; Radzinskiy V.E. (ed.) *Pregnancy and birth in extragenital diseases.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 536 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432389.html>.
3. Rakhmatulina M.R., Tarasenko E.N. The detection rate of fungi of the Candida genus in patients with urogenital candidiasis and an analysis of the indicators of their antimycotic resistance over a ten-year period (2010–2020). *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(7):159–165. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.7.159-165.
4. De Bernardis F., Arancia S., Sandini S., Graziani S., Norelli S. Studies of Immune Responses in Candida vaginitis. *Pathogens.* 2015;4(4):697–707. doi: 10.3390/pathogens4040697.
5. Cassone A. Vulvovaginal Candida albicans infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BIOG.* 2015;122(6):785–794. doi: 10.1111/1471-0528.12994.
6. Peters B.M., Yano J., Noverr M.C., Fidel P.L.Jr. Candida Vaginitis: When Opportunism Knocks, the Host Responds. *PLoS Pathog.* 2014;10(4):e1003965. doi: 10.1371/journal.ppat.1003965.
7. Vylkova S., Carman A.J., Danhof H.A., Collette J.R., Zhou H., Lorenz M.C. The fungal pathogen Candida albicans autoinduces hyphal morphogenesis by raising extracellular pH. *MBio.* 2011;2(3):e00055-1. doi: 10.1128/mBio.00055-11.

8. Willems H.M.E., Ahmed S.S., Liu J., Xu Z., Peters B.M. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27. doi: 10.3390/jof6010027.
9. Kisina V.I., Zabiroy K.I., Gushhin A.E. *Management of patients with sexually transmitted infections*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 256 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442104.html>.
10. Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. *Dermatovenereology. National guidance. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 896 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970457085.html>.
11. Dementev A.S., Dementeva I.Yu., Kochetkov S.Yu., Chepanova E.Yu. *Obstetrics and gynecology. Medical care standards*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 992 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970438664.html>.
12. Kubanova A.A. *Dermatovenereology: clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 320 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/RML0304V3.html>.
13. Zeng X., Zhang Y., Zhang T., Xue Y., Xu H., An R. Risk Factors of Vulvovaginal Candidiasis among Women of Reproductive Age in Xi'an: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9703754. doi: 10.1155/2018/9703754.
14. Butov Yu.S., Potekaev N.N. *Dermatovenereology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 640 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440780.html>.
15. Molochkova Yu.V. *Dermatology. Quick reference book*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439487.html>.
16. Potekaev N.N., Akimov V.G. *Differential diagnosis and treatment of skin diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 456 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970455557.html>.
17. Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A., Bayramova G.R., Gomberg M.A., Minkina G.N. et al. *Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge in women. 2nd ed. revised and enlarged*. Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists. Moscow; 2019. 57 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/139186089-Klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-zabolevaniy-soprovozhdayushchihhsya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovyh-putej-zhenshchin.html>.
18. Arifputri D.S., Hidayati A.N., Handayani S., Ervianti E. Risk factors of vulvovaginal candidiasis in dermatovenereology outpatients clinic of Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia. *Afr J Infect Dis*. 2018;12(15):90–94. doi: 10.2101/Ajid.12v15.13.
19. Dolgushina V.F., Shishkova Yu.S., Grafova E.D., Kurnosenko I.V. Differentiated correction of vaginal microbiocenosis in women with nonspecific cervicovaginitis in the first trimester of pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(5):139–143. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.5.139-143.
20. Tkachenko L.V., Uglova N.D., Sviridova N.I. Practical aspects of the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2007;5(10):25–28. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6194>.
21. Kalia N., Singh J., Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Front Immunol*. 2019;10:2034. doi: 10.3389/fimmu.2019.02034.
22. Shabashova N.V., Kuz'mina D.A., Frolova E.V., Simbarskaya M.L., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Mirzabalaeva A.K. Disorders of local immunity and gepona's immunotherapy at the chronic inflammation of mucosa different localisation. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii postdiplomnogo obrazovaniya = Bulletin of St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies*. 2010;2(4):59–64. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16532240>.
23. Rosati D., Bruno M., Jaeger M., Ten Oever J., Netea M.G. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms*. 2020;8(2):144. doi: 10.3390/microorganisms8020144.
24. Talaei Z., Sheikhabahai S., Ostadi V., Ganjalikhani Hakemi M., Meidani M., Naghshineh E., et al. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Could It Be Related to Cell-Mediated Immunity Defect in Response to Candida Antigen? *Int J Fertil Steril*. 2017;11(3):134–141. doi: 10.22074/ijfs.2017.4883.
25. Kulchavenya E.V. *Infection and sex: tuberculosis and other infections of the urogenital tract as a cause of sexual dysfunctions*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 168 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433447.html>.
26. Prilepskaya V.N., Kira E.F. *Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge in women. 2th ed*. Moscow; 2019. 56 p. (In Russ.) Available at: http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf.
27. Serov V.N., Suhikh G.T. *Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4th ed*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1024 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439760.html>.
28. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Bayramova G.R., Burmenskaya O.V., Dovletkhanova E.R., Donnikov A.E. *Diseases of the cervix and genital infections*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 384 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434062.html>.
29. Levchuk I.P., Sokov S.L., Kurochka A.V., Nazarov A.P. *Skin lesions in diseases of internal organs: Illustrated guide for doctors. 2nd ed*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 352 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453797.html>.
30. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Strelnikova N.V., Voronova Yu.V. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of a personified bacterial approach to treating bacterial vaginosis and its concurrence with vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(3):198–202. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.3.198-202.
31. Kumamoto Y., Iwasaki A. Unique features of antiviral immune system of the vaginal mucosa. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):411–416. doi: 10.1016/j.coi.2012.05.006A.
32. Holms R.D., Bessler W.G., Konopleva M.V., Ataullakhanov R.I. *Review of Russian ezrin peptide treatment of acute viral respiratory disease and virus induced pneumonia; a potential treatment for covid-19*. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.10214.57925.
33. Fadiel A., Lee H.H., Demir N., Richman S., Iwasaki A., Connell K., Naftolin F. Ezrin is a key element in the human vagina. *Maturitas*. 2008;60(1):31–41. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.03.007.
34. Kuzminz D.A., Novikova V.P., Shabashova N.V., Orishak E.A. Candida spp. And microbocenosis of oral cavity in children with caries decompensation. *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems of Medical Mycology*. 2011;(1):23–27. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/candida-spp-i-mikrobotsenoz-polosti-rta-u-detey-s-dekompensirovanoy-formoy-kariesa>.
35. Belenova I.A., Bondareva E.S. Improving efficacy of combination therapy of chronic catarrhal gingivitis in children using local immunocorrectors. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies*. 2013;(1). (In Russ.) Available at: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4406.pdf>.
36. Novokshonov A.A., Sokolova N.V., Galeeva E.V., Kurbanova G.M., Portnykh O.Yu., Uchaykin V.F. Immunotherapy for acute intestinal infections in children. Experience of using a new immunomodulator Hepon. *Detskie Infektsii = Children Infections*. 2003;(1):32–36. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11775558>.
37. Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Ataullakhanov R.I. The promoter of local immunity heponum in the complex therapy of dysbiotic bowels disorders. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2003;(3):66–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17741971>.
38. Tishchenko A.L. A new approach to the treatment of recurrent urogenital candidiasis. *Ginekologiya = Gynecology*. 2001;3(6):210–212. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/01_06/210.shtml.
39. Pore D., Gupta N. The ezrin-radixin-moesin family of proteins in the regulation of B-cell immune response. *Crit Rev Immunol*. 2015;35(1):15–31. Available at: 10.1615/critrevimmunol.2015012327.
40. Yin L.-M., Duan T.-T., Ulloa L., Yang Y.-Q. Ezrin Orchestrates Signal Transduction in Airway Cells. In: Nilius B., de Tombe P., Gudermandt T., Jahn R., Lill R., Petersen O. (eds) *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. Springer, Cham; 2017. Vol. 174. doi: 10.1007/978-3-319-78774-9.
41. Khaitov R.M., Ataullakhanov R.I., Shulzhenko A.E. (eds.) *Immunotherapy. A guide for doctors. 2nd ed*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 768 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970453728.html>.
42. Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinskiy V.E. *Guidance for obstetrics and gynaecology outpatient care. 3rd ed*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1136 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
43. Tabeeva G.I., Dumanovskaya M.R., Chernukha G.E., Priputnevich T.V. Current views on microbiota in gynecology. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(2):38–44. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.2.38-44.
44. Torshin I.Yu., Apolikhina I.A., Baranov I.I., Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Gromova O.A. The efficacy and safety of a combination of tinidazole and

- thioconazole in the treatment of vaginal infections. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(4):214–222. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.4.214-222.
45. Rakhmatulina M.R., Malova I.O., Sokolovskiy E.V., Serov V.N., Apolikhina I.A., Melkumyan A.G. et al. Federal clinical guidelines for the management of urogenital candidiasis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(45):52–56. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-vedeniyu-bolnyh-urogenitalnym-kandidozom.html>.
46. Stenyaeva N.N., Krasny A.M., Grigoryev V.Yu. Vaginal Dryness: Molecular Biological and Sexological Aspects. *Effektivnaya farmakoterapiya*. *Akusherstvo i ginekologiya = Effective Pharmacotherapy, Obstetrics and Gynaecology*. 2017;(4):26–33. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sukhost_vlagalishcha_molekulyarnobiologicheskie_i_seksologicheskie_aspekty.html.
47. Dudchenko M.A., Lysenko B.F., Chelishvili A.L., Katlinskiy A.V., Ataullkhanov R.R. Complex treatment of trophic ulcers. *Lechaschi vrach = Attending Doctor*. 2002;(10):72–75. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2002/10/4529770>.
48. Bardychev M.S. Treatment of local radiation injuries. *Lechaschi vrach = Attending Doctor*. 2003;(5):78–79. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/05/4530365>.

Информация об авторе:

Куликов Илья Александрович, к.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; врач акушер-гинеколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail ginkulikov@yandex.ru

Information about the author:

Ilya A. Kulikov, Cand. of Sci. (Med.), Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Obstetrician-gynecologist, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail ginkulikov@yandex.ru