

<https://doi.org/10.25208/vdv11879>



Современные представления об этиопатогенезе и подходах к терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита

© Рахматулина М.Р.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Вульвовагинальный кандидоз является широко распространенной инфекцией, вызываемой грибами рода *Candida*. Заболевание поражает 75–80% женщин репродуктивного возраста по крайней мере один раз в течение жизни, а 9–20% из них свидетельствуют о наличии трех и более эпизодов заболевания в течение года, что классифицируется как рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК). До настоящего времени вопрос о причинах формирования рецидивирующих форм заболевания окончательно не решен, так как РВВК наблюдается и у женщин, не имеющих известных факторов риска. В связи с тем, что около 20–30% пациенток с РВВК являются здоровыми женщинами без предрасполагающих к его развитию факторов, ключевую роль в патогенезе идиопатического РВВК могут играть межиндивидуальные различия, такие как генетическая предрасположенность и этническая принадлежность, иммунные нарушения, а также видовое разнообразие грибов *Candida* и их антимикотическая резистентность.

В обзоре литературы приведены основные этиопатогенетические механизмы развития заболевания, оценена роль иммунных и генетических факторов предрасположенности к развитию рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, проанализированы изменения видовой структуры возбудителя за последние годы. Изложены современные подходы к терапии заболевания с учетом показателей антимикотической резистентности и проведен анализ схем терапии РВВК согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям. Рассмотрены возможности применения сертаконазола в терапии заболевания, приведены результаты исследований его эффективности и безопасности у пациенток с вульвовагинальным кандидозом.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз; *Candida*; сертаконазол

Конфликт интересов: автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена при финансовой поддержке фармацевтической компании «Эгис».

Для цитирования: Рахматулина М.Р. Современные представления об этиопатогенезе и подходах к терапии рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):124–135. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11879>



Modern concepts of etiopathogenesis and approaches to the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis

© Margarita R. Rakhmatulina

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Vulvovaginal candidiasis is a widespread infection caused by *Candida*. The disease affects 75–80% of women of reproductive age at least once during their lifetime, and 9–20% of them indicate the presence of three or more episodes of the disease during the year, which is classified as recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC). To date, the question of the causes of the formation of recurrent forms of the disease has not been definitively resolved, since RVVC is also observed in women who do not have known risk factors. Due to the fact that about 20–30% of patients with RVVC are healthy women without factors predisposing to its development, interindividual differences such as genetic predisposition and ethnicity, immune disorders, as well as the species diversity of *Candida* fungi and their antimycotic resistance may play a key role in the pathogenesis of idiopathic RVVC.

In the literature review, the main etiopathogenetic mechanisms of the disease development are presented, the role of immune and genetic factors of predisposition to the development of recurrent vulvovaginal candidiasis is evaluated, changes in the species structure of the pathogen in recent years are analyzed. Modern approaches to the treatment of the disease are described, taking into account the indicators of antimycotic resistance, and the analysis of RVVC therapy regimens according to domestic and foreign clinical recommendations is carried out. The possibilities of using sertaconazole in the treatment of the disease are considered, the results of studies of its efficacy and safety in patients with vulvovaginal candidiasis are presented.

Keywords: recurrent vulvovaginal candidiasis; *Candida*; sertaconazole

Conflict of interest: the author declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the article was published with the support of Egis.

For citation: Rakhmatulina MR. Modern concepts of etiopathogenesis and approaches to the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):124–135. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11879>



■ Актуальность проблемы

Вульвовагинальный кандидоз является широко распространенной инфекцией, вызываемой грибами рода *Candida*, главным образом — *Candida albicans*. Среди вагинальных инфекций кандидозное поражение вульвы и влагалища занимает второе по распространенности место после бактериального вагиноза. Заболевание регистрируется у 75–80% женщин репродуктивного возраста, а 9–20% из них свидетельствуют о наличии трех и более эпизодов заболевания в течение года, что определяется как рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВБК) [1–4]. Большинство женщин сообщают о средней продолжительности РВБК в течение 1–2 лет, но у некоторых длительность заболевания составляет 4–5 лет и более [3].

По данным эпидемиологических исследований, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз регистрируется у миллионов женщин по всему миру независимо от возраста и социального статуса и оказывает неблагоприятное влияние на качество их жизни, психическое здоровье и сексуальную активность. В дополнение к дискомфорту, связанному с симптомами заболевания, женщины с РВБК сообщают о высоком уровне стресса, снижении самооценки и уверенности в себе, страдают от депрессии и тревоги в отношении социальных взаимодействий [2, 5–10].

В работе DW Denning и соавт. (2018) были проанализированы эпидемиологические исследования, проведенные за тридцатилетний период в пяти западноевропейских странах и США. Авторы установили, что в глобальном масштабе РВБК ежегодно поражает около 138 млн женщин, его общемировая распространенность оценивается в 3871 случай на 100 000 женщин с наиболее высоким риском возникновения в возрасте от 25 до 35 лет. В настоящее время в странах с высоким уровнем дохода экономическое бремя потери производительности в результате данного заболевания может достигать 14,39 млрд долларов в год. По прогнозам экспертов, распространенность заболевания к 2030 г. увеличится до 158 млн случаев, что окажет еще более существенное влияние на экономические аспекты [2]. В исследовании F Blostein и соавт. (2017) на основании результатов интернет-опроса 7345 женщин в семи странах мира, проведенного Ipsos Health (<https://www.ipsos.com/en>), была оценена распространенность рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза. Согласно полученным данным, РВБК регистрируется к 50-летнему возрасту в среднем у 39% женщин (вариабельность частоты в зависимости от страны составляла от 23 до 49%). В целом, как указывают авторы, оценка частоты выявляемости и распространенности РВБК является сложной задачей: большая часть случаев заболевания диагностируется женщинами самостоятельно и лечится эмпирически, чему способствует доступность безрецептурных эффективных антимикотических лекарственных препаратов, однако актуальность проблемы распространения РВБК и разработки эффективных методов терапии заболевания является бесспорной [11].

■ Современные представления об этиопатогенезе рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз является многофакторным заболеванием, в этиопатогенезе которого имеют значение дисбиоз вагиналь-

ной микрофлоры, влияние различных экзогенных и эндогенных факторов риска, иммунные и генетические нарушения, а также видовая структура возбудителя и его чувствительность к антимикотическим препаратам.

Несмотря на то что в норме микробиом влагалища населен в основном бактериальными сообществами, в большинстве своем представленными родом *Lactobacillus* (*L. iners* и *L. crispatus*), грибы рода *Candida* нередко наблюдаются у здоровых женщин, являясь вагинальными комменсалами, мигрирующими из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, и эта колонизация может оставаться сбалансированной и бессимптомной в течение многих лет [12, 13]. Лактобациллярная микрофлора способствует здоровому микробиому влагалища как путем подкисления окружающей среды за счет анаэробного метаболизма гликогена до D-молочной кислоты, так и в результате выработки перекиси водорода, чья антимикробная активность, вероятно, подавляет активность и инвазию *Candida* [14, 15]. При качественном или количественном изменении в сообществе лактобацилл, например, при состояниях, характеризующихся гиперэстрогенией (вследствие заместительной гормональной терапии, беременности, гормонпродуцирующих опухолей и др.), баланс микробиома может нарушаться, приводя к повышенной адгезии *Candida* к эпителию слизистой оболочки и аномальной колонизации дрожжеподобных грибов. Гормональный дисбаланс, обусловленный гиперэстрогенией, кроме прямого стимулирующего действия эстрогенов на рост грибов, способствует увеличению содержания гликогена в эпителиоцитах, сдвигу pH вагинальной среды, повышению авидности эпителия к грибам, что способствует их лучшей адгезии, и угнетению механизмов иммунной защиты. Вследствие глубокого проникновения гриба в клетки многослойного эпителия и образования фагосом, в которых морфологически неизмененные *Candida* могут длительное время существовать и даже размножаться, возможно рецидивирующее течение заболевания [16–18].

Долгие годы считалось, что РВБК является особым вариантом течения хронической формы инфекционного процесса на фоне присутствия экзогенных и эндогенных триггеров. Было доказано, что широкий спектр таких предрасполагающих факторов, как сахарный диабет 2-го типа, состояние иммуносупрессии, длительный и нерациональный прием антимикробных препаратов, заболевания желудочно-кишечного тракта, использование контрацептивов и внутриматочных спиралей, а также поведенческие особенности (вагинальные спринцевания, ношение синтетического белья и др.) способствуют возникновению РВБК [19–21]. Однако до настоящего времени вопрос о причинах формирования заболевания окончательно не решен, так как рецидивирующие формы вульвовагинального кандидоза встречаются и у женщин, не имеющих известных факторов риска [22]. В связи с тем, что около 20–30% пациенток с РВБК являются здоровыми женщинами без предрасполагающих к обострению инфекционного процесса факторов, учеными было высказано предположение, что ключевую роль в патогенезе идиопатического РВБК могут играть межиндивидуальные различия, такие как генетическая предрасположенность,

врожденные нарушения иммунной реактивности и этническая принадлежность [19, 23].

Ряд исследователей ведущее значение в развитии рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза придают именно локальным иммунным нарушениям, обусловленным врожденными качествами эпителиоцитов влагалища, и генетическим факторам предрасположенности к развитию РВБК [22–24]. В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании факторов риска, особенно генетических, определяющих восприимчивость к РВБК, а также в оценке значения нормальных защитных иммунных механизмов влагалища и их отклонений при заболевании [3]. Долгое время РВБК считался результатом неадекватной защиты организма от колонизации *Candida*, как в случае первичных иммунодефицитов, связанных с персистирующими грибковыми инфекциями. Однако исследования последних десятилетий привели к появлению новой гипотезы, которая указывает на чрезмерную локальную реакцию иммунной системы слизистых оболочек, а не на дефектную реакцию хозяина на колонизацию *Candida*. Было высказано предположение, что строго регулируемое иммунными механизмами взаимодействие гриба — «хозяина» — микробиоты может играть защитную роль против рецидивирующих кандидозных инфекций [20].

Молекулярно-генетическими исследованиями, проведенными с 2003 по 2012 г., был выявлен целый ряд полиморфных и патологических генных локусов, функционирование которых приводит к недостаточности звеньев активации иммунной системы. Комплекс этих генетических нарушений в целом соответствует термину «предрасположенность к грибковым инфекциям». Известно, что при возникновении кандидозного инфекционного процесса молекулярные паттерны *Candida* распознаются Toll-подобными рецепторами (TLR) на клетках врожденного иммунитета, вызывая внутриклеточные сигналы от эпителиальных клеток влагалища. Эти сигналы стимулируют провоспалительный цитокиновый ответ, который привлекает иммунные клетки, такие как фагоциты и Т-клетки, для уничтожения возбудителя. Ученым удалось установить у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом 9 генетических мутаций, включая полиморфизмы в TLR2 и маннозосвязывающем лектине 2 (MBL2), которые могут повышать восприимчивость к кандидозной инфекции. У женщин с РВБК также может наблюдаться генетически обусловленная гипервоспалительная реакция на колонизацию и инвазию *Candida*. В ряде исследований было показано, что носительство однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в кодоне 54-го экзона 1-го гена MBL2 не только чаще встречается у пациенток с рецидивирующими формами заболевания, чем у здоровых женщин, но и коррелирует с определенными этническими группами [25–29]. Также было установлено, что каждому патологическому или полиморфному гену соответствует определенный иммунологический фенотип. Например, полиморфизму гена *dectin-1* соответствует фенотип со сниженным уровнем IL1 β и Th17 — это состояние способствует кандидозной колонизации слизистых оболочек [30], а полиморфизму гена IL4 — фенотип со сниженным уровнем этого интерлейкина, а также активности NO-синтазы и MBL2 — это состо-

яние, как и вообще патология лектинов, может способствовать рецидивирующему течению вагинального кандидоза [31].

Немаловажным фактором риска возникновения рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза является видовая неоднородность грибов рода *Candida*. В последние годы все больше исследователей обращают внимание на изменение этиологического спектра урогенитального кандидоза, а именно — на снижение в его структуре удельной доли *Candida albicans*. Известно, что *non-albicans* виды *Candida* с большей вероятностью способствуют развитию рецидивирующих форм инфекции [32, 33], в том числе из-за их устойчивости к препаратам азолового ряда [21]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в 2001–2008 гг. в США, Европе и Австралии, *C. albicans* в качестве основного вида при вульвовагинальном кандидозе была определена у 75–90% обследованных лиц, в 10–20% случаев заболевание было обусловлено *C. glabrata*, реже выявлялись — *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. africana* [34–38]. При этом в Тунисе, Нигерии, странах Ближнего Востока и Азии в этот же период времени *C. glabrata* выделялась у 30–50% обследованных [33, 39]. В более позднем зарубежном исследовании *C. albicans* выявлялась лишь у 71% женщин с вульвовагинальным кандидозом, *C. glabrata* — у 15%, *C. dubliniensis* — у 6%, *C. parapsilosis* — у 3% обследованных, у остальных пациенток идентифицировали *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii* [40]. В российской популяции мы также наблюдаем изменение видовой структуры возбудителя: при анализе 1927 изолятов грибов рода *Candida*, выделенных в 2010–2020 гг., были установлены снижение удельной доли *C. albicans* в общей структуре грибов рода *Candida* (с 90,2% в 2010 г. до 66,7% в 2020 г.) и выраженная тенденция к увеличению частоты выявляемости *non-albicans* штаммов *Candida*: *C. glabrata* — с 6,5 до 16,7%, *C. krusei* — с 2,2 до 7,4%, *C. parapsilosis* — с 0 до 4,6%, *C. tropicalis* — с 1,1 до 2,8%, *C. kefyr* — с 0 до 1,8% [41].

Изменение видовой структуры, безусловно, оказывает влияние на показатели устойчивости грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. Исследователи всего мира обращают внимание на возросшую устойчивость инфекционных агентов к традиционно применяемым и новейшим антимикотическим препаратам. Согласно сообщению ВОЗ Antimicrobial resistance: global report on surveillance (2014), клинический эффект противогрибковой терапии различается в зависимости от вида *Candida*, при этом в ряде стран данные современных исследований демонстрируют заметный сдвиг среди возбудителей кандидозной инфекции в сторону видов *Candida*, обладающих повышенной устойчивостью к азолам, в частности, флуконазолу — препарату выбора для терапии кандидозной инфекции во многих странах, а также к недавно введенным в клиническую практику противогрибковым препаратам — эхинокандинам. Во всем мире именно азолы чаще всего используются для лечения кандидозных инфекций, но некоторые виды *Candida* по своей природе менее чувствительны к азолам, а у некоторых резистентность развивается в результате проведения длительной антимикотической терапии. Хотя для лечения многих устойчивых к азолам

кандидозных инфекций можно применять препараты других классов, но значительная стоимость, токсичность и отсутствие возможности перорального приема могут создавать препятствия для их использования. Также эксперты высказывают озабоченность в отношении эффективности глобального мониторинга уровня антимикотической резистентности в связи с тем, что стандартная схема программ эпидемиологического надзора заключается в сборе первого изолята при каждом эпизоде инфекции и, как правило, перед началом лечения. В случае кандидозной инфекции практически отсутствует возможность выявлять изоляты, у которых развилась резистентность после воздействия противогрибковых препаратов. По этим причинам устойчивость может быть выше, чем в настоящее время обнаруживается или сообщается [42]. Учитывая доступность безрецептурной противогрибковой терапии, некоторые штаммы *Candida*, которые ранее были чувствительны к традиционному применяемому препарату, демонстрируют высокие показатели резистентности, и женщины, инфицированные устойчивыми штаммами, не достигают ремиссии симптомов из-за ограниченного числа вариантов лечения, эффективных против азолрезистентных видов *Candida* [43–45].

В российском исследовании также было продемонстрировано изменение показателей чувствительности грибов рода *Candida* за последнее десятилетие. Было установлено, что в период с 2010 по 2020 г. уровень чувствительности *C. albicans* к флуконазолу снизился со 100 до 73,6%, а к миконазолу — с 98,8 до 79,2%. Также наблюдалось снижение показателей чувствительности к данным препаратам у *non-albicans* штаммов *Candida*: *C. glabrata* — со 100% в 2010 г. до 77,7% в 2020 г., *C. parapsilosis* — со 100 до 60% и *C. tropicalis* — со 100 до 66,7% соответственно. Наиболее высокий уровень резистентности *Candida* был установлен к итраконазолу: за исследуемый период количество нечувствительных изолятов *C. albicans* возросло с 14,5 до 52,8%, *C. krusei* — с 0 до 37,5%, *C. parapsilosis* — с 0 до 60,0%, а средние показатели чувствительности выделенных изолятов *C. glabrata* и *C. krusei* находились в пределах от 35,0 до 73,1% [41].

Терапия рецидивирующего вульвовагинального кандидоза согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям

Согласно современной классификации, антимикотические препараты подразделяются на пять классов: азолы, полиены, аллиламины, эхинокандины и другие, например, гризеофульвин и флуцитозин. В терапии РВБК могут применяться как системные (пероральные), так и местнодействующие лекарственные средства, и наиболее часто рекомендуемые противогрибковыми препаратами для лечения вульвовагинального кандидоза являются азолы (имидазолы — кетоконазол, миконазол, клотримазол, эконазол, сертаконазол; триазолы — флуконазол и итраконазол) и полиеновые антибиотики (нистатин, натамицин). Механизм действия лекарственных средств из группы азолов заключается в ингибировании грибковых ферментов цитохрома P450–Erg11p или цитохрома P51p путем подавления 14α-деметилирования ланостерина в биосинтезе эргостерола,

а полиенов — в связывании с эргостеролом клеточной мембраны грибов, нарушении ее целостности, потере клеточных макромолекул и ионов и лизисе клетки [46, 47].

В ряде систематических обзоров было показано, что пероральное и интравагинальное (местное) лечение одинаково эффективно у женщин с вульвовагинальным кандидозом, но пациентки в целом предпочитают пероральный прием лекарственных препаратов (флуконазола) как наиболее удобный, в том числе в связи с возможностью однократного применения при острых формах заболевания [48–50]. Также в исследованиях было установлено отсутствие достоверных различий в эффективности не только между системным и местным лечением, но и между разными схемами и продолжительностью терапии, указанными в основных клинических рекомендациях [51]. Вместе с тем авторы обращают внимание на более частую регистрацию побочных эффектов при применении системных антимикотических препаратов [52].

Согласно большинству клинических рекомендаций, основным принципом терапии РВБК является двухэтапность, когда первоначально с целью подавления симптомов заболевания применяются высокие дозы пероральных или местнодействующих антимикотических препаратов (в течение 1–2 недель), а затем следует длительное регулярное (еженедельное или ежемесячное) лечение для поддержания клинической ремиссии. Долгосрочная терапия направлена на предотвращение повышенного риска повторной колонизации и перехода заболевания в симптоматическое состояние. Однако несмотря на то, что такая терапия позволяет уменьшить частоту рецидивов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, она редко приводит к полному излечению, а скорее направлена на подавление симптомов и эффективна именно для контроля течения заболевания [51, 53, 54].

Американское общество инфекционных заболеваний, Центр США по контролю и профилактике заболеваний, Американский колледж акушеров и гинекологов, а также группа экспертов, возглавляемая JD Sobel, опубликовали рекомендации по лечению РВБК, в которых представлены схемы терапии, в том числе в зависимости от видов грибов рода *Candida*, вызвавших заболевание (табл. 1) [3, 10, 53, 55].

По мнению экспертов Центра США по контролю и профилактике заболеваний, большинство эпизодов РВБК, вызванных *C. albicans*, хорошо поддаются системной или местной терапии азолами. Однако для достижения клинического и микологического эффекта требуется более длительная начальная терапия, чем при острых формах заболевания (например, 7–14 дней применения местнодействующей терапии или пероральный прием флуконазола в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг трехкратно (в 1-й, 4-й и 7-й дни лечения)). До перехода на поддерживающую терапию авторы рекомендуют достичь микологической ремиссии, после чего применять флуконазол (в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг) еженедельно в течение 6 месяцев. При невозможности проведения пероральной терапии рекомендуется рассмотреть возможность периодического местного лечения [10].

Таблица 1. Терапия рецидивирующего вульвовагинального кандидоза согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям
 Table 1. Therapy of recurrent vulvovaginal candidiasis according to Russian and foreign clinical guidelines

Заболевание	Схемы терапии	Разработчик рекомендаций
РВВК, вызванный чувствительными к азолам видами <i>Candida</i> (кроме <i>C. glabrata</i> и <i>C. krusei</i>)	1-й этап (начальная терапия): по схемам лечения острых форм вульвовагинального кандидоза 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): — клотримазол 500 мг интравагинально еженедельно или — клотримазол 200 мг интравагинально 2 раза в неделю или — флуконазол 150 мг перорально еженедельно 1-й этап (начальная терапия): — местнодействующий антимикотический препарат в течение 7–14 дней или — флуконазол 100 мг, или 150 мг, или 200 мг перорально трехкратно каждые три дня 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): — флуконазол 100 мг, или 150 мг, или 200 мг перорально еженедельно или — местнодействующий антимикотический препарат (периодическое применение)	Американский колледж акушеров и гинекологов (2020) Центр США по контролю и профилактике заболеваний (2021)
	1-й этап (начальная терапия в течение 10–14 дней): — местнодействующий антимикотический препарат или — флуконазол 150 мг перорально 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): флуконазол 150 мг перорально еженедельно	Pappas PG, et al. (Американское общество инфекционных заболеваний, 2016)
РВВК, вызванный резистентными к азолам видами <i>Candida</i>	1-й этап (начальная терапия в течение 14 дней): — вагинальные свечи или капсулы с борной кислотой 600 мг ежедневно или — вагинальные суппозитории с нистатином 100 000 ЕД ежедневно или — вагинальный крем/суппозитории с амфотерицином В 5–10% ежедневно на ночь или — вагинальный крем с флуцитозином 5 г ежедневно на ночь или — комбинация местнодействующих препаратов амфотерицина В и флуцитозина 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): рекомендуется рассмотреть прием нистатина	Sobel JD. (2015) и Американский колледж акушеров и гинекологов (2020)
РВВК, вызванный <i>C. glabrata</i>	1-й этап (начальная терапия в течение 14 дней): — вагинальные свечи или капсулы с борной кислотой 600 мг ежедневно или — суппозитории с нистатином 100 000 ЕД ежедневно 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): рекомендуется рассмотреть прием нистатина	Sobel JD. (2015)
РВВК, вызванный <i>C. krusei</i>	Любая из вышеперечисленных схем лечения, за исключением флуконазола	Sobel JD. (2015)
РВВК	1-й этап (начальная терапия): флуконазол 150–200 мг перорально ежедневно в течение 3 дней 2-й этап (поддерживающая терапия в течение 6 месяцев): флуконазол 100 мг, или 150 мг, или 200 мг перорально еженедельно	Международный союз по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем, ВОЗ

Заболевание	Схемы терапии	Разработчик рекомендаций
РВБК, вызванный чувствительными к азолам видами <i>Candida</i>	1-й этап (начальная терапия): — местнодействующий препарат группы азолов курсом до 14 дней или — флуконазол 150 мг перорально трижды с интервалами в 72 часа 2-й этап (поддерживающая терапия 1 раз в неделю в течение 6 месяцев): — натамицин вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю или — клотримазол вагинальная таблетка 500 мг или — флуконазол 150 мг перорально	Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российское общество акушеров-гинекологов (2016)
РВБК, вызванный <i>Candida non-albicans</i>	1-й этап (начальная терапия): натамицин 100 мг интравагинально 1 раз в сутки в течение 6–12 дней 2-й этап (поддерживающая терапия 1 раз в неделю в течение 6 месяцев): натамицин вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю	Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российское общество акушеров-гинекологов (2016)

В Европейских клинических рекомендациях для терапии РВБК также предусматривается начальный интенсивный режим приема флуконазола в дозе 150–200 мг ежедневно в течение 3 дней для достижения микологической ремиссии. Поддерживающая терапия также рекомендуется с применением флуконазола в дозе 100 мг, 150 мг или 200 мг еженедельно в течение 6 месяцев или в дозе 200 мг еженедельно в течение 2 месяцев, затем по 200 мг раз в две недели в течение 4 месяцев и по 200 мг ежемесячно в течение 6 месяцев в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и эффективности проводимой терапии [56–58]. В качестве альтернативного режима терапии авторами рекомендаций предлагается применение местнодействующих антимикотических препаратов.

Обращает на себя внимание, что в рекомендации CDC и Европейских рекомендациях в качестве препарата выбора для терапии РВБК включен только флуконазол. Однако результаты исследования Matheson и соавт. (2017), целью которого являлось сравнение содержания действующих руководств, касающихся РВБК и размещенных в базах MEDLINE, SCOPUS и Кокрейновской библиотеке, свидетельствуют о том, что предложенный большинством рекомендаций режим лечения (флуконазол еженедельно в течение шести месяцев) эффективен лишь у 42,9% пациентов [59]. Кроме того, длительное применение флуконазола сопряжено с риском появления устойчивых штаммов [45, 60]. В связи с этим группа экспертов, возглавляемая Sobel JD., включила в рекомендуемые схемы лечения РВБК поддерживающую терапию вагинальными суппозиториями или капсулами с борной кислотой и нистатином, вагинальный крем или суппозитории с амфотерицином В и флуцитозином, а также разработала отдельные рекомендации для лечения рецидивирующих форм заболевания, вызванных *Candida non-albicans* [3].

Лечение РВБК, вызванного *non-albicans* видами *Candida*, может быть достаточно сложным. Неудачи

терапии с применением стандартных схем являются распространенным явлением, поскольку некоторые штаммы *non-albicans Candida* по своей природе являются устойчивыми к препаратам класса азолов, а многие приобрели гены резистентности или обладают низкой чувствительностью к обычно используемым антимикотическим препаратам [19, 61]. В этих случаях учеными предлагается проведение терапии вагинальными свечами с борной кислотой или нистатином, а также использование флуцитозина для местного применения [3, 55], но при назначении для терапии вульвовагинального кандидоза комбинированных препаратов, содержащих нистатин в дозе 100 000 ЕД, следует помнить о необходимости соблюдения достаточной длительности применения (не менее 14 дней) для достижения клинического и микологического эффекта [62].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Урогенитальный кандидоз» (2016), в терапии РВБК применяются как системные (флуконазол), так и местнодействующие интравагинальные (клотримазол, натамицин) формы антимикотических лекарственных препаратов. Российские эксперты также рекомендуют проводить лечение хронических рецидивирующих форм заболевания в два этапа. Целью первого этапа является купирование рецидива заболевания по схемам лечения острых форм кандидоза, а после достижения клинического и микологического эффекта проводится поддерживающая терапия (второй этап) с назначением антимикотического препарата (клотримазола, флуконазола, натамицина) 1 раз в неделю в течение 6 месяцев. При развитии менее 4 рецидивов заболевания в течение года после отмены поддерживающей терапии лечение проводится по схемам первого этапа; если рецидивы развиваются более 4 раз в год, следует возобновить курс поддерживающей терапии [63]. Однако несмотря на включение в отечественные рекомендации препаратов различных фармакологических групп спектр терапевтических возможностей для РВБК представ-

ляется недостаточно широким. В настоящее время накоплен большой опыт по изучению эффективности и безопасности в терапии рецидивирующих форм заболевания более современных антимикотических препаратов, что делает возможным их включение в рекомендуемые схемы терапии. Кроме того, в связи с трудностями в отношении терапии РВБК, вызванного *non-albicans* видами *Candida*, возможно описание режимов лечения в зависимости от выделенного вида возбудителя.

Одним из антимикотических препаратов, доказавших свою эффективность в терапии вульвовагинального кандидоза, в том числе в отношении предупреждения развития рецидивов заболевания, является сертаконазол. Сертаконазол относится к классу имидазолов и, являясь производным имидазола и бензотиофена, обладает противогрибковой активностью широкого спектра действия в отношении дерматофитов родов *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum*, дрожжей родов *Candida* и *Cryptococcus*, а также ряда грамположительных бактерий. Как и другие азолы, сертаконазол ингибирует синтез эргостерола — важного компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению роста и репликации мицелия. Дополнительно препарат связывается с нестероидными липидами в клеточной стенке гриба, что приводит к повышению проницаемости и последующему лизису мицелия, а также путем ингибирования диморфной трансформации блокирует переход бластоспор в псевдомицелий. Таким образом, в терапевтических дозах сертаконазол наряду с фунгистатическим эффектом обладает выраженным фунгицидным действием и проявляет активность в отношении грибов рода *Candida*, включая штаммы с низкой чувствительностью и перекрестной резистентностью к другим производным имидазола [64, 65]. Важно, что сертаконазол демонстрирует высокую активность и в отношении изолятов *Candida non-albicans*, которые, как известно, демонстрируют пониженную чувствительность к препаратам азолового ряда [66].

Одним из преимуществ сертаконазола является наличие двух лекарственных форм — 2% крема для местного применения и вагинальных суппозиториях, что дает возможность проведения терапии при сочетанном кандидозном поражении вульвы и влагалища. Терапевтическая эффективность крема и/или суппозиториях сертаконазола была оценена при проведении сравнительных рандомизированных, двойных слепых или открытых исследований продолжительностью до 1 года, включавших от 37 до 327 пациентов [67–70]. Во всех исследованиях результаты лечения подвергались клинической оценке признаков и симптомов заболевания, а большинство из них включали и оценку эффективности терапии с помощью микроскопического анализа или культурального теста.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 369 пациенток частота клинического выздоровления при применении сертаконазола в дозе 300 мг существенно не отличалась от таковой при применении эконазола в дозе 150 мг. Авторами не было установлено различий как по показателям клинического выздоровления (исчезновение симптомов заболевания), так и по профи-

лю микологического выздоровления (отрицательные результаты культурального теста) через 1 неделю после первого применения (62,1 и 67,7% соответственно) и через 1 неделю после второго применения у женщин, получавших лечение дважды (72,3 и 80,6% соответственно). При этом частота рецидивов заболевания через 1 месяц после окончания лечения была значительно выше в группе эконазола (32,7 против 19,8%, $p = 0,035$) [68]. А в исследовании PH Wang и соавт. (2006) с применением большей однократной дозы сертаконазола (500 мг) был установлен лучший профиль эффективности по сравнению с трехкратной дозой эконазола (150 мг): через 1 неделю после проведенной терапии отсутствие клинических и лабораторных симптомов вульвовагинального кандидоза регистрировалось у 100 и 72,2% пациенток ($p = 0,013$), через 2 недели — у 100 и 77,8% пациенток соответственно ($p = 0,030$) [70].

Также проводилось сравнительное исследование сертаконазола с одним из наиболее современных препаратов группы азолов — фентиконазолом. Долгосрочное (1 год) проспективное исследование показало сопоставимые показатели эффективности и безопасности препаратов: при применении фентиконазола клиническое разрешение было достигнуто у 84,56% женщин, в течение 1 года рецидивы отмечались у 15,44% женщин, а побочные эффекты регистрировались у 1,47% женщин, при применении сертаконазола эти показатели составили 83,77, 16,23 и 1,57% соответственно [69].

При выраженных клинических симптомах вульвовагинального кандидоза с поражением слизистой оболочки вульвы и кожи больших половых губ обоснованно дополнительно к интравагинальной терапии сертаконазолом назначение наружного лечения с применением 2% крема лекарственного средства. В результате исследования C Quegeux и соавт. (2000) показатели клинического излечения были численно выше у пациенток, получавших комбинацию из однократного ежедневного применения 2% крема сертаконазола в течение 7 дней совместно с интравагинальной терапией сертаконазолом в дозе 300 мг, чем у пациенток, получавших препарат только интравагинально: через 14 дней после проведенной терапии частота излеченности при комбинированном лечении составляла 100% по сравнению с 80% при терапии суппозиториями [71].

В целом результаты проведенных клинических исследований позволили установить оптимальную переносимость сертаконазола и, как правило, отсутствие побочных эффектов. Основными нежелательными явлениями при терапии препаратом являлись незначительный локальный зуд и жжение, однако в сравнительном исследовании с эконазолом, упомянутом ранее, данные симптомы возникали при использовании последнего несколько чаще (8,7 и 13,4% соответственно) [68]. Параметры безопасности и переносимости различных форм сертаконазола были более тщательно изучены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 12 здоровых женщин-добровольцев. Такие показатели, как артериальное давление, общие показатели жизнедеятельности, биохимические и гематологические параметры, а также результаты микроскопического исследования вагинального

отделяемого и кольпоскопии, находились в пределах физиологически нормальных значений у всех женщин, различий по исследуемым параметрам между терапией с применением 2% крема, вагинальной таблетки и плацебо выявлено не было [71].

Как было указано ранее, многие пациентки при лечении вульвовагинального кандидоза отдают предпочтение однократным дозам антимикотических препаратов в связи с удобством их применения. Однако недостаточное по длительности действие препарата может привести к неэффективности терапии и быстрому появлению рецидива заболевания. Сертаконазол легко проникает в эпителиальные клетки слизистой оболочки благодаря высокой липофильности и длительно там сохраняется. В исследовании M.C. De Lunardo и соавт.(1999) было установлено, что препарат определяется в вагинальном секрете после однократного интравагинального введения через 3 суток — у 100% женщин, через 4 суток — у 76,9%, через 7 суток — у 50–70% и через 9 суток — у 25% женщин, благодаря чему оптимальная эффективность терапии достигается при применении однократной дозы сертаконазола [72].

В рандомизированном слепом контролируемом исследовании, проведенном отечественными учеными с участием 120 пациенток, оценивался противорецидивный эффект различных антимикотических препаратов при вульвовагинальном кандидозе, в том числе вызванном *Candida non-albicans* штаммами. После шестимесячного наблюдения за пациентками авторы установили, что при применении сертаконазола (Залаина) рецидивы наблюдались в 5 раз реже, чем при применении буроконазола (Гинофорта), и в 10 раз реже, чем при применении натамицина (Пимафуцина), — у 2,5, 12,5 и 25% соответственно [73]. Результаты этого исследования подтверждают данные Dellenbach P et al. (2000), свидетельствующие о высокой противорецидивной активности препарата: через 1 месяц наблюдения количество рецидивов заболевания у пациенток, применявших в качестве терапии сертаконазол, было в 1,6 раза меньше, чем при применении эконазола [68].

Одним из преимуществ препарата является дополнительная антибактериальная активность против грамположительных бактерий при отсутствии

негативного воздействия на рост лактобациллярной микрофлоры, что позволяет избежать «эффекта пинг-понга» [74, 75], а также уникальная противовоспалительная активность (за счет ингибирования активности 5-циклооксигеназы, липооксигеназы и повышения универсального эндотелиального релаксирующего фактора) и противозудное действие (за счет подавления высвобождения гистамина активированных тучных клеток) [76]. В работе В.Н. Серова (2014) было установлено купирование симптомов вульвовагинального кандидоза на следующий день после терапии сертаконазолом у 76 пациенток (90,5%) из 84: зуд и жжение прекратились у 72, выделения из половых путей — у 70 пациенток [77].

Заключение

Проблема терапии урогенитального кандидоза не теряет своей актуальности, что обусловлено высокими показателями заболеваемости в популяции, увеличением количества хронических рецидивирующих форм заболевания и ростом уровня антимикотической резистентности грибов рода *Candida*. Хотя устранение симптомов после проведения поддерживающей терапии в течение 6 месяцев достигается у 85–90% пациенток с РВБК, результаты наблюдений демонстрируют наличие рецидивов после ее прекращения у 30–50% женщин. Изменение этиологического спектра вульвовагинального кандидоза и показателей антимикотической резистентности возбудителей диктуют необходимость актуализации рекомендуемых и альтернативных схем терапии заболевания с учетом региональных показателей чувствительности выделенных изолятов и внедрения в терапевтическую практику современных противогрибковых средств. Высокие показатели эффективности и безопасности сертаконазола и оптимальный противорецидивный эффект препарата позволяют рекомендовать его не только в терапии острых форм вульвовагинального кандидоза, но и при рецидивирующем течении заболевания по схеме двухэтапной терапии: 1-й этап (по схеме лечения острых форм вульвовагинального кандидоза) — 300 мг интравагинально однократно, при необходимости — наружно; 2-й этап (поддерживающая терапия) — 300 мг интравагинально еженедельно в течение 6 месяцев. ■

Литература/References

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369(9577):1961–1971. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9
2. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339–e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8
3. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15–21. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.067
4. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(3):340–345. doi: 10.1097/LGT.0b013e318273e8cf
5. Sobel JD. Genital candidiasis. *Medicine*. 2014;42(7):364–368. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.04.006
6. Spacek J, Jilek P, Buchta V, Forstl M, Hronek M, Holecckova M. The serum levels of calcium, magnesium, iron and zinc in patients with recurrent vulvovaginal candidosis during attack, remission and in healthy controls. *Mycoses*. 2005;48(6):391–395. doi: 10.1111/j.1439-0507.2005.01164.x
7. Рахматулина М.П., Малова И.О., Соколовский Е.В., Савичева А.М., Серов В.Н., Аполихина И.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом. Акушерство и гинекология. 2016;(4 Прил.):50–56 [Rahmatulina MR, Malova IO, Sokolovskij EV, Savicheva AM, Serov VN, Apolihina IA. Federal clinical

- guidelines for the management of patients with urogenital candidiasis. *Akusherstvo i ginekologija*. 2016;(4 Suppl):50–56. (In Russ.)
8. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Проблема урогенитального кандидоза у женщин в современном мире. *PMЖ*. 2016;(15):976–979 [Zarochenceva NV, Belaja JuM. The problem of urogenital candidiasis in women in the modern world. *RMZh*. 2016;(15):976–979. (In Russ.)]
9. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):253–73. doi: 10.1128/CMR.00076-09
10. Vulvovaginal candidiasis. Centers for Disease Control and Prevention; 2021. (Accessed July 14, 2023). <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm>
11. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017;27(9):575–582.e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010
12. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107
13. Drell T, Lillsaar T, Tummeleht L, Simm J, Aaspõllu A, Väin E, et al. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One*. 2013;8(1):e54379. doi: 10.1371/journal.pone.0054379
14. Parolin C, Marangoni A, Laghi L, Foschi C, Nahui Palomino RA, Calonghi N, et al. Isolation of vaginal lactobacilli and characterization of anti-candida activity. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131220. doi: 10.1371/journal.pone.0131220
15. Jang SJ, Lee K, Kwon B, You HJ, Ko G. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2019;9(1):8121. doi: 10.1038/s41598-019-44579-4
16. Noverr MC, Huffnagle GB. Regulation of *Candida albicans* morphogenesis by fatty acid metabolites. *Infect Immun*. 2004;72(11):6206–6210. doi: 10.1128/IAI.72.11.6206-6210.2004
17. Van Ende M, Wijnants S, Van Dijck P. Sugar Sensing and Signaling in *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Front Microbiol*. 2019;10:99. doi: 10.3389/fmicb.2019.00099
18. Tarry W, Fisher M, Shen S, Mawhinney M. *Candida albicans*: the estrogen target for vaginal colonization. *J Surg Res*. 2005;129(2):278–282. doi: 10.1016/j.jss.2005.05.019
19. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal candidiasis: a current understanding and burning questions. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):27. doi: 10.3390/jof6010027
20. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. *Microorganisms*. 2020;8(2):144. doi: 10.3390/microorganisms8020144
21. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905–927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805
22. Mårdh PA, Rodrigues AG, Genç M, Novikova N, Martinez-de-Oliveira J, Guaschino S. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis — a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Int J STD AIDS*. 2002;13(8):522–539. doi: 10.1258/095646202760159639
23. Neal CM, Martens MG. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *SAGE Open Med*. 2022;10:2050312122115201. doi: 10.1177/2050312122115201
24. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Прилепская В.Н., Бурменская О.В., Непша О.С., и др. Генетическая предрасположенность к рецидивирующему течению вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2017;19(4):20–25 [Pogosjan ShM, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, Prilepckaja VN, Burmenskaja OV, Nepsha OS, et al. Genetic predisposition to a recurrent course of vulvovaginal candidiasis. *Ginekologija*. 2017;19(4):20–25. (In Russ.)] doi: 10.26442/2079-5696_19.4.20-25
25. Hammad NM, El Badawy NE, Nasr AM, Ghramh HA, Al Kady LM. Mannose-binding lectin gene polymorphism and its association with susceptibility to recurrent vulvovaginal candidiasis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7648152. doi: 10.1155/2018/7648152
26. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ, Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):733–737. doi: 10.1086/377234
27. Liu F, Liao Q, Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;92(1):43–47. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.08.024
28. Giraldo PC, Babula O, Gonçalves AK, Linhares IM, Amaral RL, Ledger WJ, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1123–1128. doi: 10.1097/01.AOG.0000260386.17555.a5
29. Donders GG, Babula O, Bellen G, Linhares IM, Witkin SS. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *BJOG*. 2008;115(10):1225–1231. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01830.x
30. Plantinga TS, van der Velden WJ, Ferwerda B, van Sriel AB, Adema G, Feuth T, et al. Early stop polymorphism in human DECTIN-1 is associated with increased candida colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):724–732. doi: 10.1086/604714
31. Babula O, Lazdane G, Kroica J, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Frequency of interleukin-4 (IL-4) -589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1258–1262. doi: 10.1086/429246
32. Cetin M, Ocak S, Gungoren A, Hakverdi AU. Distribution of *Candida* species in women with vulvovaginal symptoms and their association with different ages and contraceptive methods. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(6-7):584–588. doi: 10.1080/00365540601148491
33. De Vos MM, Cuenca-Estrella M, Boekhout T, Theelen B, Matthijs N, Bauters T, et al. Vulvovaginal candidiasis in a Flemish patient population. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(12):1005–1011. doi: 10.1111/j.14690691.2005.01281.x
34. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, Gygas SE. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol*. 2008;46(4):1501–1503. doi: 10.1128/JCM.02485-07
35. Holland J, Young ML, Lee O, C-A Chen S. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*. *Sex Transm Infect*. 2003;79(3):249–250. doi: 10.1136/sti.79.3.249
36. Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, Penna C, Guaschino S, Beltrame A, et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(1):66–72. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00096-4
37. Linhares LM, Witkin SS, Miranda SD, Fonseca AM, Pinotti JA, Ledger WJ. Differentiation between women with vulvovaginal symptoms who are positive or negative for *Candida* species by culture. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2001;9(4):221–225. doi: 10.1155/S1064744901000369
38. Okungbowa FI, Isikhuemhen OS, Dede AP. The distribution frequency of *Candida* species in the genitourinary tract among symptomatic individuals in Nigerian cities. *Rev Iberoam Micol*. 2003;20(2):60–63.
39. Amouri I, Sellami H, Borji N, Abbes S, Sellami A, Cheikhrouhou F, et al. Epidemiological survey of vulvovaginal candidosis in Sfax, Tunisia. *Mycoses*. 2011;54(5):e499–505. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01965.x
40. Sherry L, Kean R, McCloud E, O'Donnell LE, Metcalfe R, Jones BL, et al. Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9):e01065-17. doi: 10.1128/AAC.01065-17
41. 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 гг.). *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):159–165

- [Rahmatulina MR, Tarasenko EN. 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 ginekologija*. 2020;(7):159–165. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2020.7.159-165
42. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. 232 p. ISBN 978-92-4-156474-8
43. Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(9):971–977. doi: 10.1080/14656566.2018.1476490
44. Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. An Update on the roles of non-albicans *Candida* species in vulvovaginitis. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(4):121. doi: 10.3390/jof4040121
45. Collins LM, Moore R, Sobel JD. Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(1):48–52. doi: 10.1097/LGT.0000000000000496
46. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust*. 2007;187(7):404–409. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01313.x
47. Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*. 2003;11(6):272–279. doi: 10.1016/s0966-842x(03)00117-3
48. Martin Lopez JE. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:0815.
49. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, Bond C, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD002845. doi: 10.1002/14651858.CD002845.pub2
50. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG*. 2002;109(1):85–95. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01142.x
51. Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirotta M, Smith J, van Driel ML. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):CD009151. doi: 10.1002/14651858.CD009151.pub2
52. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, Thomason JL, Wermeling DP, Bradley B, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis. *Fluconazole Vaginitis Study Group*. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(4 Pt 1):1263–1268. doi: 10.1016/0002-9378(95)91490-0
53. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1–50. doi: 10.1093/cid/civ933
54. Crouss T, Sobel JD, Smith K, Nyirjesy P. Long-term outcomes of women with recurrent vulvovaginal candidiasis after a course of maintenance antifungal therapy. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(4):382–386. doi: 10.1097/LGT.0000000000000413
55. Vaginitis in nonpregnant patients. ACOG Practice Bulletin. 2020;(215). (Accessed July 14, 2023). <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/01/vaginitis-in-nonpregnant-patients>
56. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451
57. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):876–883. doi: 10.1056/NEJMoa033114
58. Donders G, Bellen G, Blytbeier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):613.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.029
59. Matheson A, Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57(2):139–145. doi: 10.1111/ajo.12592
60. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*. 2012;120(6):1407–1414. doi: 10.1097/aog.0b013e31827307b2
61. Mintz JD, Martens M. Prevalence of non-albicans *Candida* infections in women with recurrent vulvovaginal symptomatology. *Adv Infect Dis*. 2013;3(4):238–242. doi: 10.4236/aid.2013.34035
62. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64(6):583–602. doi: 10.1111/myc.13248
63. Урогенитальный кандидоз. Клинические рекомендации. М.; 2020. 26 с. [Urogenital'nyj kandidoz. Klinicheskie rekomendacii. (Urogenital candidiasis. Clinical recommendations.) Moscow; 2020. 20 p. (In Russ.)] (Accessed July 16, 2023). https://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020
64. Palacín C, Tarragó C, Ortiz JA. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(Suppl 1):S37–46. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00351-9
65. Carrillo-Muñoz AJ, Torres-Rodríguez JM. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole, and bifonazole against *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother*. 1995;36(4):713–716. doi: 10.1093/jac/36.4.713
66. Palacín C, Tarragó C, Agut J, Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001;23(2):61–64. doi: 10.1358/mf.2001.23.2.627926
67. Quereux C, Gelas B, Chevallier T, Petit F, Micheletti MC. [Evaluation of the efficacy and speed of action of sertaconazole nitrate suppository and cream combined treatment for vulvovaginal candidiasis]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2000;28(3):238–244.
68. Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V, Ochsenbein E, Contet-Audonneau N. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(Suppl 1):S47–S52. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00348-9
69. López-Olmos J, Lerma E, Parra I. Comparison of single dose fenticonazole versus sertaconazole as the treatment of vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicentre study over one year. *Clinica e Investigacion En Ginecologia y Obstetricia*. 2003;30(1):10–17.
70. Wang PH, Chao HT, Chen CL, Yuan CC. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc*. 2006;69(6):259–263. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70253-9
71. Azcona O, Torrent J, Vergés J, Márquez M, Albet C, Ortiz J, et al. Tolerance and kinetic behavior after single and repeated vaginal administration of sertaconazole cream and tablets in healthy volunteers. *Eur J Pharmacol*. 1999;183(3):1033. doi: 10.1016/0014-2999(90)92889-Q
72. De Lunardo MC, Muzard G, Guerin V, Delance V, Thomas JL. Caractéristiques pharmacocinétiques d'un nouvel antifongique imidazolé: le nitrate de sertaconazole. *J Mycol Med*. 1999;(9):137–142.
73. Логутова Л.С., Гаспарян Н.Д., Горенкова О.С., Кручинина Е.В., Алимova Н.Г. Противорецидивный эффект различных антимикотических препаратов местного действия. *Акушерство и гинекология*. 2008;(3):53–56 [Logutova LS, Gasparjan ND, Gorenkova OS, Kruchinina EV, Alimova NG. Anti-relapse effect of various local antimycotic drugs. *Akusherstvo i ginekologija* 2008;(3):53–56 (In Russ.)].
74. Palacín C, Tarragó C, Ortiz JA. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(Suppl 1):S37–46. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00351-9
75. Prats G, Mirelis B. Actividad antibacteriana in vitro de sertaconazol. *Rev Esp Quimioter*. 1995;8:325–326.

76. Agut J, Tarrida N, Sacristán A, Ortiz JA. Antiinflammatory activity of topically applied sertaconazole nitrate. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1996;18(4):233–234.

77. Серов В.Н. Проблема вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике. *РМЖ.* 2014;(6):418–422 [Serov VN. The problem of vulvovaginal candidiasis in gynecological practice. *RMZh.* 2014;(6):418–422. (In Russ.)]

Информация об авторе

Рахматулина Маргарита Рафиковна — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Information about the author

Margarita R. Rakhmatulina — MD, Dr. Sci. (Med), Professor; address: 3 bld. 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 06.06.2023
Принята к публикации: 02.09.2023
Опубликована онлайн: 06.09.2023

Submitted: 06.06.2023
Accepted: 02.09.2023
Published online: 06.09.2023