

<https://doi.org/10.25208/vdv16820>

# Патогенетические аспекты и современные возможности терапии вульвовагинального кандидоза

© М.Р. Рахматулина<sup>1\*</sup>, Е.В. Липова<sup>2</sup>, В.А. Няненко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В обзоре литературы представлены современные аспекты этиологии и патогенеза вульвовагинального кандидоза, освещены вопросы иммунологической резистентности и значения полиморфных генных локусов, функционирование которых приводит к недостаточности звеньев активации иммунной системы при заболевании. Рассмотрены механизмы образования грибами рода *Candida* биопленок на слизистых оболочках и роль лактобациллярной микрофлоры в предупреждении их распространения, а также современные представления о предпосылках к развитию кандидозного вульвовагинита. Обсуждены возможности лекарственной терапии вульвовагинального кандидоза, представленные в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях. Рассмотрены преимущества назначения фентиконазола, активного в отношении различных видов грибов рода *Candida*, а также широкого спектра облигатно-анаэробных микроорганизмов и микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, проанализированы результаты исследований эффективности лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз; *Candida*; антимикотическая терапия; фентиконазол

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена при финансовой поддержке фармацевтической компании RUSFIC LLC Recordati S.p.A.

**Для цитирования:** Рахматулина М.Р., Липова Е.В., Няненко В.А. Патогенетические аспекты и современные возможности терапии урогенитального кандидоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):30–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16820>



<https://doi.org/10.25208/vdv16820>

# Pathogenetic aspects and modern possibilities of therapy of vulvovaginal candidiasis

© Margarita R. Rakhmatulina<sup>1\*</sup>, Elena V. Lipova<sup>2</sup>, Viktoria A. Nyanenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

The literature review presents modern aspects of the etiology and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis, highlights issues of immunological resistance and the significance of polymorphic and pathological gene loci, the functioning of which leads to insufficient activation of the immune system in the disease. The mechanisms of formation of biofilms by fungi of the genus *Candida* on mucous membranes and the role of lactobacillary microflora in preventing their spread, as well as ideas about the prerequisites for the development of vulvovaginal candidiasis are considered. The modern possibilities of drug therapy for vulvovaginal candidiasis, presented in domestic and foreign clinical recommendations, are discussed. The advantages of prescribing fenticonazole, which is active against various types of fungi of the genus *Candida*, as well as a wide range of anaerobes and microorganisms associated with bacterial vaginosis, are considered, and the results of studies on the effectiveness of the drug are analyzed.

**Keywords:** urogenital candidiasis; *Candida*; antimycotic therapy; fenticonazole

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Funding source:** the article was published with the support of RUSFIC LLC Recordati S.p.A.

**For citation:** Rakhmatulina MR, Lipova EV, Nyanenko VA. Pathogenetic aspects and modern possibilities of therapy of vulvovaginal candidiasis. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):30–40. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16820>



## Введение

Кандидоз представляет собой антропонозный микоз, вызванный условно-патогенными грибами рода *Candida* и характеризующийся поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. В состав рода *Candida* входит около 150 видов грибов, 20 из которых могут вызывать заболевания у человека. Преобладающее значение в патологии генитальной системы человека имеют следующие виды этого рода: *C. albicans*, *C. tropicalis* (второй по частоте выявляемости возбудитель при всех формах кандидоза), *C. glabrata* (второй по частоте выявляемости возбудитель вагинального кандидоза (20–25%)), *C. parapsilosis* (самый частый возбудитель кандидоза с экзогенным инфицированием), *C. guilliermondii*, *C. krusei* и др. [1].

На сегодняшний день во всем мире кандидозный вульвовагинит является одной из наиболее распространенных причин патологических выделений из половых путей: у 75% женщин эпизод заболевания диагностировался хотя бы 1 раз в жизни [2]. Помимо широкой распространенности кандидоза, вызванного *C. albicans*, следует отметить и растущую частоту выявления форм, вызванных *C. non-albicans*. В проекте клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2020) отмечено, что на долю *C. albicans* приходится от 80 до 93% случаев кандидозного вульвовагинита [3]. Однако, согласно десятилетнему российскому исследованию, к 2020 г. доля *C. albicans* в общей структуре грибов рода *Candida* уменьшилась до 66,7% [4]. Также отмечается и снижение чувствительности грибов к антимикотическим препаратам, что дополнительно способствует развитию рецидивирующих форм заболевания и распространению инфекции.

## Этиопатогенетическая характеристика вульвовагинального кандидоза

Грибы рода *Candida* являются компонентами нормальной микрофлоры слизистых оболочек, за исключением конъюнктивы, при этом механизм противогрибковой резистентности, не позволяющий развиваться заболеванию, сводится к поэтапному подключению различных звеньев, обеспечивающих как неспецифическую, так и специфическую защиту тканей. При отсутствии факторов, повреждающих барьер кожи или слизистой оболочки, обеспечивается сдерживание роста грибов, этому же в немалой степени способствует нормальная микрофлора [2, 5, 6].

Тем не менее механическое нарушение целостности барьера еще не означает предпосылку к инвазии гриба, а появление микротрещин и мацераций скорее способствует бактериальной инвазии. Появление у гриба-комменсала патогенных свойств возможно только при наличии одновременно нескольких факторов: изменение pH за пределы нормы (чаще в кислую сторону), обусловленное повышением содержания гликогенов слизистых оболочек, наличие эндокринопатий с повышением содержания в слизистой оболочке гликогена (метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) и ряд других [7, 8].

По-видимому, следует признать ошибочным мнение о том, что грибы рода *Candida* могут быть комменсалами кожи человека. Эти микроорганизмы проявляют свойства комменсалов только на слизистых оболочках. На коже они могут встречаться в норме только в качестве транзитной микрофлоры, в отличие от грибов

рода *Malassezia*, для которых кожа является типичной средой обитания, а местом длительного (или даже постоянного) пребывания грибов рода *Candida* кожа становится только при развитии патологических процессов с участием этих грибов.

В целом можно вывести определенное правило обеспечения противогрибковой резистентности при контакте с условно-патогенными грибами: специфичность сдерживающих механизмов возрастает по мере увеличения глубины инвазии и, следовательно, возрастания патогенных свойств гриба и его перехода от комменсализма к паразитированию. Однако насколько продукция специфических антител является протективной при инфекции грибами вообще и *Candida* в частности, может быть понятно из анализа приведенных ниже результатов иммунологических исследований.

Факторы неспецифической неиммунологической резистентности перестают играть значимую роль при возникновении инвазии. Снижение или полное отсутствие сдерживающего фактора приводит к появлению у гриба-комменсала таких «структур агрессии», как выработка протеолитических ферментов, появление на талломе перфоративных органов, инвазивных гиф и др. Механизм их возникновения, по-видимому, связан с передачей сигнала от клеточной стенки и мембраны на генетический аппарат и активацией генов локуса, ответственного за формирование патогенных структур. По мере углубления инвазии первыми с возбудителем микоза встречаются клетки Лангерганса, или антиген-презентирующие клетки. В месте инвазии количество этих клеток увеличивается втрое. Клетки Лангерганса выполняют двоякую функцию: они, с одной стороны, способны самостоятельно элиминировать грибок или, по крайней мере, приостановить дальнейшую инвазию при помощи цитокинов, с другой — подготавливают последующий возможный (если инвазия будет продолжаться) специфический иммунный ответ с помощью процесса антиген-презентации. В распознавании гриба участвуют Toll-подобные рецепторы 1, 2, 3, 4 (Toll like receptor, TLR): TLR2 распознает фосфолипоманнаны гриба, TLR4 — O-связанные маннаны; молекулы, которые выявляют TLR1 и TLR3, до настоящего времени не определены. Бета-гликан гриба имеет сродство к рецептору dectin-1 с последующей передачей сигнала на домен рекрутирования каспазы 9. N-связанный маннан гриба выявляется макрофагальным рецептором маннозы (также представлен на антиген-презентирующей клетке). В целом манноза в составе клеточной стенки активирует рецепторы dectin 2, MINCLE, DC-sign, а также маннозо-связывающий лектин (Mannosa binding lectin, MBL) [9–11].

После распознавания *Candida* Toll-подобными и С-лектиновыми рецепторами антиген-презентирующей клетки Лангерганса инициируется продукция цитокинов через активацию факторов транскрипции — NF-κB. Общим результатом активации всех этих рецепторов на мембранах клетки Лангерганса является активация доменов NACHT, LRR, PYD и синтез на основе активации соответствующих генов лигандов интерлейкинов IL-2, IL-1β, IL-6, IL-18, IL-23. Все эти интерлейкины направлены на активацию и привлечение в очаг инвазии Т-регуляторных клеток (Т-лимфоцитов), Т-хелперов типов 1, 2 и 17 (Th1, Th2, Th17). Известно, что IL-2 вовлечен во все эффекты Т-клеток, его рецептор экспрессируется на регуляторных Т-клетках;

IL-12 и IL-18 способствуют дифференцировке Т-клеток в Th1. Главным продуктом Th1 в дальнейшем является интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ). IL-4 и IL-10 вызывают дифференцировку клеток в Th2. Взаимоотношения этих двух субпопуляций Т-лимфоцитов характеризуются реципрокностью: активация Th2 приводит к супрессии Th1, и наоборот. IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23 способствуют дифференцировке Т-клеток в Th17. Именно клетки Th17, экспрессирующие IL-17E, IL-17F, выступают в роли хемоаттрактантов, привлекающих в зону инвазии полиморфно-ядерные нейтрофилы.

Следует подчеркнуть, что именно нейтрофильная реакция с активацией фагоцитоза является ведущей при обеспечении неспецифического (врожденного) иммунного ответа. В подавляющем большинстве случаев иммунокомпетентному организму бывает достаточно этой неспецифической фагоцитарной защиты, чтобы локализовать инвазию и не допустить еще более глубокое проникновение гриба. Кроме фагоцитоза нейтрофилы сами продуцируют  $\beta$ -дефензины — защитные белковые субстанции, действие которых во многом напоминает эффекты лизоцима [10–12]. Интересным представляется тот факт, что уровень этих субстанций в коже и слизистых оболочках повышен у больных псориазом, что находит свое клиническое отражение: несмотря на то что при псориазе в 60% случаев наблюдается ониходистрофия, микоз ногтей развивается только в 2% случаев [13].

Дальнейшее продвижение гриба вглубь слизистой оболочки (а иногда даже и кожи), по-видимому, дозозависимо: при сохранении благоприятных условий грибокменсал приобретает патогенные свойства. В этом случае первой функции клетки Лангерганса оказывается недостаточно. С момента активации Th2- и Th17-клеток дальнейшая иммунная реакция может пойти, как уже указывалось выше, с преобладанием неспецифического механизма иммунной защиты — фагоцитоза — и остановить дальнейшую инвазию. Если же и этого механизма будет недостаточно и инвазия будет продолжаться, то Th2 и Th17 будут способствовать созреванию, активации и иммунологической индукции В-клеток при участии адаптивных молекул STAT1, STAT3 и др. Эта активация В-клеток знаменует собой начало следующего этапа защиты — специфического, с выработкой специфических антител. К сожалению, в отличие от бактериальной и вирусной инфекций, специфические антитела при глубокой грибковой инвазии и фунгемии не обеспечивают должную защиту. В большинстве случаев они являются не защищающими антителами (и тем более не элиминирующими), а просто «свидетелями» инфекционного процесса. В этом главное отличие и особенность иммунного ответа при грибковой инфекции. При большинстве других инфекций — бактериальных и вирусных — приобретенный (специфический, адаптивный) иммунитет всегда более эффективен, чем неспецифический врожденный. Итак, активация В-клеток является непротективной, продуцируемые этими клетками антитела приводят лишь к дополнительной сенсибилизации организма, а наблюдаемая активация иммунитета по типу Th2 не приводит к элиминации гриба [14, 15].

Поскольку грибокменсал является условным патогеном и одновременно частью порочного круга «повреждающие факторы — патология барьера — активация гриба — переход гриба в паразитизм — еще большее

повреждение тканей», обеспечить разрыв этого круга можно на любом этапе, а лучше сразу на нескольких этапах, включая грибок как звено данной патогенетической цепи. Клинически это означает одновременное применение репаративных, противогрибковых и иммунных (стимуляторов фагоцитоза) препаратов.

Молекулярно-генетические исследования начала XXI в., проведенные с 2003 по 2012 г., выявили целый ряд полиморфных генных локусов, функционирование которых приводит к недостаточности каждого описанного выше звена активации иммунной системы. Комплекс этих генетических нарушений в целом соответствует термину «предрасположенность к грибковым инфекциям» [16]. Каждому патологическому или полиморфному гену соответствует определенный иммунологический фенотип (причем в отдельных случаях это соответствие пока не установлено). Например, полиморфизму гена *dectin-1* соответствует фенотип со сниженным содержанием IL-1 $\beta$  и Th17 — это состояние способствует кандидозной колонизации слизистых оболочек; патологии гена IL-4 соответствует фенотип со снижением уровня этого интерлейкина, активности NO-синтазы и маннозо-связывающего лектина — это состояние, как и вообще патология лектинов, может способствовать рецидивирующему течению вагинального кандидоза. Генетический полиморфизм IL-10, IL-12B и Toll-подобных рецепторов ведет к повышению уровня IL-10. Последний, являясь активатором Th2-клеток, способствует дальнейшему ходу иммунологических событий по непротективному пути (как уже было отмечено показано выше на примере В-клеток) и развитию кандидемии [17–20].

С каждым годом появляется все больше информации о молекулярных механизмах взаимодействия грибов рода *Candida* с организмом человека. Например, известно, что *Candida* spp. может успешно избегать поглощения макрофагами. Эта способность опосредуется клеточной стенкой гриба, которая под действием неблагоприятной среды (в том числе противомикробных препаратов) маскирует свои патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. При этом процесс ремоделирования происходит за счет источников углерода, которые высвобождаются в процессе метаболизма клеток хозяина в ответ на инфекцию. Метаболическая пластичность грибов рода *Candida* также помогает им выдерживать конкуренцию с макрофагами в условиях воспаления в связи с тем, что *Candida* spp. вызывают активацию макрофагов, которая приводит к метаболическому перепрограммированию клеток с переходом на аэробный гликолиз. Таким образом, истощая запасы глюкозы в условиях конкуренции, грибы стимулируют гибель макрофагов, а затем переключаются на альтернативный источник углерода. Кроме того, переход *Candida* spp. на другие метаболические пути прямо влияет на повышение их вирулентности [21]. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что устойчивый метаболизм грибов рода *Candida* наделяет их способностью полностью регулировать свой морфогенез, адаптируя его под различную внешнюю среду, что, в свою очередь, определяет их патогенность и создает трудности в лечении заболеваний.

Еще одним важным фактором вирулентности грибов рода *Candida* является их способность образовать

вать биопленки на абиотических или биотических поверхностях. Когда конгломерат дрожжей достигает своей критической толщины, бластоспоры, отличающиеся повышенной толстокопностью, мигрируют с поверхности сформированной биопленки и начинают процесс колонизации других ниш в организме [22]. В некоторых случаях данный процесс может осложняться переходом в гетеротипическую ассоциацию из грибных и бактериальных клеток. Было установлено, что полимикробная биопленка, содержащая *Staphylococcus aureus* и *C. albicans*, имеет сложную структуру, в которой *S. aureus* предпочтительно крепится к гифальной форме гриба, что может влиять на восприимчивость бактерии к антибактериальным препаратам [23]. Известно также, что микроорганизмы в составе полимикробных биопленок взаиморегулируют факторы патогенности друг друга, тем самым дополнительно снижая потенциал антибактериальной и антимикотической терапии [24].

Наиболее распространенными субстратами для образования биопленок являются катетеры, зубные протезы (абиотические) и поверхности клеток слизистой оболочки (биотические). Биопленки образуются в результате последовательного процесса, включающего прилипание дрожжевых клеток к субстрату, пролиферацию этих дрожжевых клеток, образование гифальных клеток в верхней части биопленки, накопление материала внеклеточного матрикса и наконец дисперсию дрожжевых клеток из комплекса биопленок [22, 25]. Также учеными был идентифицирован основной белок теплового шока Hsp90 как ключевой регулятор дисперсии в биопленках *C. albicans*. Кроме того, Hsp90 также способствовал устойчивости биопленок к противогрибковым препаратам [26].

Образование биопленки контролируют несколько факторов транскрипции — Vcr1, Tec1 и Efg1. Зарубежные ученые исследовали транскрипционную сеть, регулирующую образование биопленки, и выявили дополнительные, ранее неизвестные регуляторы образования биопленки — Ndt80, Rob1 и Brg1. Удаление любого из этих регуляторов приводило к дефектному образованию биопленки в моделях заражения крыс *in vivo* [27].

Выработка внеклеточного матрикса также контролируется дополнительными факторами. Цинкчувствительный фактор транскрипции Zap1 ингибирует синтез  $\beta$ -1,3-глюкана — основного компонента матрицы биопленки. Глюкоамилазы (Gca1 и Gca2), глюкантрансферазы (Bgl2 и Phr1) и экзоглюканаза Xog1 являются стимуляторами выработки  $\beta$ -1,3-глюкана [28, 29].

На формирование и структуру биопленки *C. albicans* влияют многочисленные факторы, включая природу контактной поверхности, факторы окружающей среды и морфологию гриба. Известно, что *C. albicans* в течение нескольких часов образует биопленки на абиотических субстратах и на поверхностях слизистой оболочки, при этом созревание биопленки на дисках катетеров из поливинилхлорида происходит в течение 24–48 ч, а на полосках из полиметилметакрилата требует более длительных сроков — 38–72 ч. В связи с этим учеными было сделано предположение, что ткань у анатомическое расположение и окружающая микробиота влияют на развитие биопленки. Эти наблюдения привели к некоторым разногласиям относительно определения клинических особенностей заболеваний, которые связаны с биопленками [30–32].

### Современные представления о предпосылках к развитию кандидозного вульвовагинита

Грибы рода *Candida* — комменсальные организмы, и, соответственно, при нормальных условиях они не являются патогенными для здорового человека. Однако в современных условиях все чаще наблюдается иммунодефицит населения, например, вызванный иммуносупрессивной терапией или такими заболеваниями, как сахарный диабет и ВИЧ, что напрямую влияет на вирулентность грибов *Candida*.

В предрасполагающих условиях происходит активация экспрессии факторов патогенности грибов, главными из которых являются гены, кодирующие белки адгезии и инвазии, а также гены секреции гидролаз. Таким образом, при нарушении сдерживающих факторов организма грибы рода *Candida* после необратимого прикрепления к эпителиальным клеткам человека начинают переход из дрожжевой формы в гифальную, которая, в свою очередь, усиливает проникновение гриба в клетки человека и вырабатывает ферменты, разрушающие эти клетки [33].

Поскольку кандидозный вульвовагинит редко наблюдается у женщин в постменопаузе [34, 35], за исключением женщин, получающих заместительную гормональную терапию [36] или болеющих сахарным диабетом [37], учеными были выдвинуты предположения о связи развития заболевания с уровнем эстрогена. Данное утверждение соотносится с тем фактом, что в условиях эксперимента обработка *C. albicans* эстрогеном увеличивала филаментацию грибов [38]. Было также доказано влияние избыточного эстрогена на адаптационные реакции у *C. albicans*: с помощью Gpd2-зависимого ингибирования фагоцитоза они демонстрировали способность уклоняться от действия врожденного иммунитета [39]. Помимо этого повышенный уровень эстрогена изменял экспрессию CD44 и CD47 в эпителии женской репродуктивной системы, что приводило к накоплению нейтрофилов в суб- и супраэпителиальных пространствах экзоцервикса и влагалитического свода, а не в просвете влагалитца [40].

С клинической точки зрения эти факты свидетельствуют о том, что избыток эстрогена снижает противогрибковую активность местной иммунной системы влагалитца, способствуя развитию инфекции, в то время как со стороны гриба при избытке эстрогена происходит усиление роста и патогенности. С другой стороны, у здоровых женщин эстроген участвует в поддержании в клетках влагалитца оптимального уровня гликогена, который, как известно, представляет собой основной источник питательных веществ для микроорганизмов. По данным метаанализа, под действием эстрогена в вагинальном микробиоме начиная с периода полового созревания и вплоть до перименопаузального периода доминируют сообщества *Lactobacillus* spp. Однако ранние сроки беременности, менструация и менопауза, сопровождающиеся соответствующими гормональными изменениями, влекут за собой истощение этих сообществ [41]. Интересно также, что 17 $\beta$ -эстрадиол способен оказывать прямое влияние на морфологию *Lactobacillus crispatus*, индуцируя выработку биосурфактанта. Этот процесс способствует адгезии данного вида лактобацилл к слизистой оболочке, что оказывает важное влияние на микроэкологию вагинальной среды [42]. Таким образом, хочется подчеркнуть плейотропность эстроге-



на, способного в зависимости от концентрации изменять физиологию как макро-, так и микроорганизмов.

Представители нормальной вагинальной микрофлоры занимают отдельную нишу в патогенезе кандидозного вульвовагинита. На данный момент учеными описано множество активных против *C. albicans* метаболитических соединений, продуцируемых *Lactobacillus* spp. Наиболее изученными метаболитами являются перекись водорода, бактерицины и бактерициноподобные пептиды, биосурфактанты, органические и жирные кислоты [43]. Доказано, что молочная кислота, продуцируемая *Lactobacillus* spp., ингибирует образование мицелия *C. albicans* [44]. Для некоторых штаммов *Lactobacillus* spp., выделенных из влагалища здоровых женщин, была определена фунгистатическая и фунгицидная активность против *C. albicans* и *C. non-albicans*, а также способность снижать адгезию грибов к эпителиальным клеткам [45]. Из этого следует, что в ответ на образование грибами на слизистой оболочке влагалища биопленки нормальная микрофлора продуцирует метаболиты, которые снижают адгезию *Candida* spp. к эпителию, а также тормозят их рост [46].

В своем исследовании J.D. Sobel (2024) отмечает, что исход как доброкачественной бессимптомной колонизации, так и кандидозного вагинита зависит от взаимодействия трех факторов: гриба, микрофлоры влагалища и иммунных факторов слизистой оболочки хозяина [47]. Поэтому ученые стали отмечать факт положительного влияния сопроводительной терапии пробиотиками. Метаанализ исследований показал, что применение антимикотической терапии в сочетании с пробиотиками снижает частоту рецидивов кандидозного вульвовагинита и улучшает показатели излечения/ремиссии у взрослых небеременных женщин после 1 месяца лечения [48]. Эти результаты, хотя на данный момент и не могут достоверно определять тактику лечения, дают нам новые основания для размышлений о роли нормальной вагинальной микрофлоры в патогенезе заболевания.

### Современные возможности лекарственной терапии вульвовагинального кандидоза

Устойчивость грибов рода *Candida* к большому спектру антимикотических лекарственных препаратов — общемировая проблема. Изучение уровня резистентности грибов в большинстве исследований базируется на результатах ее определения культуральным методом, однако в последние годы получены данные, демонстрирующие возможность получения некорректных результатов. Так, Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) разработал методику определения чув-

ствительности грибов к антимикотическим препаратам, согласно которой анализ проводится при pH 7,0. Однако многие ученые, основываясь на фактическом уровне pH влагалища от 4,0 до 4,5, высказываются о влиянии показателя pH на результативность исследования [49, 50]. J.D. Sobel сравнил результаты минимальных подавляющих концентраций (МПК) для флуконазола, определенных за период с 2018 по 2021 г. при pH 7,0 и 4,5. При pH 4,5 был обнаружен более высокий показатель резистентности *C. albicans* к флуконазолу, причем больше всего изменился статус изолятов, для которых ранее МПК была определена при pH 7,0 и находилась на уровне 4 мкг/мл (табл. 1) [51].

Данные результаты наглядно демонстрируют важность учета ограничений в методике проведения исследования, так как полученные показатели МПК важны для оценки клинически значимой лекарственной устойчивости и выбора лекарственной терапии.

На сегодняшний день помимо молекулярных механизмов адаптации и вирулентности *Candida* spp. известны также и механизмы развития устойчивости грибов к определенным антимикотическим препаратам азолового ряда. Ключевым фактором развития резистентности выступают мутации в генах *Candida* spp., которые кодируют ферменты-мишени. При увеличении экспрессии этих генов происходит повышение продукции ферментов-мишеней, что приводит к потребности в увеличении дозировки лекарственного препарата. Поэтому ученые активно работают над оптимизацией терапии и поиском препаратов, к которым грибы рода *Candida* еще не приобрели устойчивость.

В проекте клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Урогенитальный кандидоз» рекомендуется применение в терапии пациентов интравагинальных (клотримазол, миконазол, бутоконазол, итраконазол, натамицин) и системных (флуконазол, итраконазол, натамицин) форм антимикотических лекарственных препаратов с длительностью их назначения от однократного приема (флуконазол, бутоконазол) до семидневного курса (клотримазол, миконазол) [3]. В Европейских клинических рекомендациях (European International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2018) для терапии острых форм заболевания также рекомендуются как местнодействующие (клотримазол, миконазол, эконазол), так и системные (флуконазол, итраконазол) антимикотические препараты, однако режимы терапии для большинства препаратов отличаются. По мнению авторов, клинико-лабораторная эффективность терапии препаратами азолового ряда

Таблица 1. Сравнение результатов чувствительности *C. albicans* к антимикотическим препаратам, проанализированным по медиане pH с 2018 по 2021 г. (J.D. Sobel, 2023 [51])  
Table 1. Comparison of *C. albicans* susceptibility results to antifungal agents analyzed by median pH from 2018 to 2021 (J.D. Sobel, 2023 [51])

Категория чувствительности	% вагинальных изолятов <i>C. albicans</i> в категории при тестировании	
	pH 7,0	pH 4,5
Чувствительный (МПК ≤ 2 мкг/мл)	52	38
Промежуточная резистентность (МПК = 4 мкг/мл)	23	10
Резистентный (МПК ≥ 8 мкг/мл)	25	52

составляет 80–90% вне зависимости от пути введения препарата (интравагинальный или пероральный) и длительности применения (однократный прием флуконазола так же эффективен, как и более длительные схемы назначения интравагинальных азолов). В случае рецидивирующих форм урогенитального кандидоза эксперты European guideline, как и отечественные ученые, рекомендуют назначение поддерживающей терапии, при этом отмечая, что лечение для предотвращения рецидивов заболевания должно проводиться достаточно длительно. В целом европейская экспертная группа рекомендует для терапии хронических и рецидивирующих форм кандидоза трехдневный курс препаратов азолового ряда с последующим длительным поддержанием супрессивного режима, как минимум, на 6 месяцев [52–58]. Рекомендации экспертов Centers for Disease Control and Prevention, США (CDC, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015) [59] и Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections (2016) [60] в отношении терапии урогенитального кандидоза во многом идентичны вышеупомянутым, и при острых формах авторы также рекомендуют однократные или непродолжительные (2–3 дня) схемы терапии препаратами азолового ряда, считая их более эффективными, чем полиеновые макролиды (нистатин). Отдельно в данных рекомендациях представлены режимы лечения *non-albicans* урогенитального кандидоза, в большинстве случаев обусловленного *C. glabrata*, борной кислотой, флуцитозином или амфотерицином В интравагинально (эффективность — 80%) [61, 62].

Международным сообществом по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD [63]), а также национальными руководствами Англии (BASHH [64], NICE [65]) и Германии (AWMF [66]) для лечения острых форм кандидозного вульвовагинита в числе прочих лекарственных средств рекомендуется применение фентиконазола. На территории Российской Федерации единственным препаратом с действующим веществом фентиконазол является Ломексин [67]. Топическая форма лекарственного средства (вагинальные капсулы/крем) характеризуется отсутствием побочных эффектов, присущих оральным формам противогрибковых препаратов. Также лекарственная форма в виде крема может быть удобна для одновременного лечения полового партнера в случае установления у него диагноза.

Фентиконазол является производным имидазола и проявляет противогрибковую активность по трем различным механизмам: 1) ингибирование высвобождения грибами аспартатных протеаз, которые участвуют в адгезии *Candida* spp. к эпителиальной клеткам; 2) изменение строения цитоплазматической мембраны путем ингибирования грибкового цитохрома р450, который необходим для преобразования ланостерола в эргостерол; 3) блокада цитохромоксидазы и пероксидазы [68].

Современными исследованиями было показано, что фентиконазол проявляет свою активность против *C. albicans* и *C. glabrata* при более низких значениях МПК, чем флуконазол, особенно в отношении флуконазол-резистентных видов грибов рода *Candida* [69]. Основываясь на этих показателях, можно обосновать высокую эффективность препарата как при лечении устойчивых, рецидивирующих форм заболевания, так и в предупреждении рецидивирования урогенитального кандидоза. Еще одно преимущество фентиконазо-

ла — широкий спектр действия: он активен не только в отношении *C. albicans*, но и *C. non-albicans*, в том числе в составе микробных биопленок. В исследовании было установлено, что значения МПК90 и МПК50 для *C. albicans* (51 изолят) составляли 0,06 и 0,03 мкг/мл соответственно; для *C. glabrata* (44 изолята) — 0,25 и 0,125 мкг/мл; для *C. tropicalis* (39 изолятов) — 0,125 и 0,06 мкг/мл; для *C. parapsilosis* (52 изолята) — 0,03 и 0,016 мкг/мл. Значения МПК90 и МПК50 для *S. aureus* (20 изолятов) и *Streptococcus* spp. (24 изолята) составили 2 и 1 мкг/мл, 0,125 и  $\leq$  0,03 мкг/мл соответственно, а МПК для 6 изолятов стрептококков группы В, включая *S. agalactiae*, — 0,125 мкг/мл. Авторы отмечают, что антибактериальная активность фентиконазола связана с селективным образованием цитотоксического окислительного метаболита [70]. Благодаря этим свойствам фентиконазол имеет преимущество перед рядом препаратов азолового ряда, поскольку при его применении отсутствует необходимость в повышении дозировок для достижения результата, а риск развития устойчивых штаммов сводится к минимуму. Дополнительным преимуществом фентиконазола является широкий спектр действия препарата, позволяющий использовать его в эмпирической терапии, не дожидаясь результатов лабораторных исследований, а также отказаться от многокомпонентного лечения микст-инфекций.

В исследовании В. Živaljević и соавт. была продемонстрирована эффективность применения фентиконазола в дозе 600 мг в терапии острого вульвовагинального кандидоза у женщин в возрасте 16–67 лет: через 28 дней после проведенного лечения полное выздоровление наблюдалось у 392 (94%) из 417 пациенток, а клиническое улучшение — у 8 (1,9%) пациенток; микроскопическое исследование вагинального отделяемого на дрожжевые грибы дало отрицательный результат у 385 (92,3%) женщин. Побочные эффекты при применении фентиконазола возникали очень редко, в основном в виде незначительного покраснения вульвы и влагалища, а также легкого зуда в течение нескольких дней [71].

Терапевтическая активность и переносимость фентиконазола в дозе 600 мг по сравнению с клотримазолом в дозе 500 мг оценивались в слепом рандомизированном исследовании у 80 пациенток с культурально подтвержденным диагнозом вагинального кандидоза. Терапевтическую эффективность оценивали по микробиологическим и клиническим критериям через 7 дней после начала лечения. Пациенток, излечившихся к концу исследования, повторно обследовали через 4–5 недель с целью выявления и оценки возможного рецидива. Авторами была отмечена одинаково высокая эффективность и безопасность обоих препаратов в устранении симптомов и объективных признаков вагинального кандидоза: проведенное лечение привело к статистически значимому уменьшению вагинальных симптомов (эритемы, зуда, выделений и отеков) и элиминации *C. albicans* у 90% пациенток. Переносимость обоих препаратов была превосходной, поскольку не сообщалось о местных или системных признаках или симптомах токсичности. Через 4–5 недель после исходного излечения рецидив вульвовагинального кандидоза наблюдался у 14% пациенток, получавших клотримазол, и только у 6% пациенток, получавших фентиконазол [72].

В 2023 г. в России было проведено исследование эффективности Ломексина (фентиконазола)

у 125 женщин с неосложненным вульвовагинальным кандидозом, в результате которого установлено, что через 14 дней после применения интравагинальных капсул у 93,6% (117/125) женщин не выявлялись грибы рода *Candida*; через 3 месяца этот показатель составил 93,4% (113/121), что свидетельствует о высокой эффективности препарата, в том числе в отношении предотвращения рецидивов заболевания [73]. В исследовании Ю.Э. Доброхотовой и соавт. (2024) было установлено преимущество Ломексина перед флуконазолом в пролонгированной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Проспективное наблюдательное исследование включало две группы из 206 пациенток: основной группе ( $n = 96$ ) проводилось местное лечение фентиконазолом 600 мг дважды с интервалом 72 ч, далее — 600 мг 1 раз в 10 дней 3 месяца (подгруппа 1,  $n = 36$ ), или 600 мг 2 раза с интервалом 72 ч 1 раз/мес 3 месяца (подгруппа 2,  $n = 30$ ), или 600 мг 1 раз в 10 дней и два курса PRP-терапии (терапия плазмой, обогащенной тромбоцитами) (подгруппа 3,  $n = 30$ ). В группе сравнения ( $n = 110$ ) терапия проводилась флуконазолом 150 мг перорально в 1–4–7-й дни, далее — по 150 мг 1 раз/нед 3 месяца. Авторами не было выявлено значимых различий в частоте купирования обострений кандидозного вульвовагинита на фоне системной и топической терапии ( $p = 0,66$ ), но в течение 3 месяцев дальнейшего наблюдения частота рецидивов была значимо выше в группе флуконазола ( $p = 0,043$ ) [74]. Об эффективности фентиконазола в терапии вульвовагинального кандидоза также свидетельствует опыт Н.В. Зароченцевой и соавт. (2023), применявших Ломексин в форме вагинальных суппозиторий 1000 мг и крема у женщин в менопаузальном периоде: терапевтическая эффективность через 1 и 3 месяца после лечения составила 88,9% [75].

Несмотря на очевидную разницу между аэробной грибковой и полимикробной, преимущественно анаэробной, инфекцией, урогенитальный кандидоз и бактериальный вагиноз могут сочетаться, создавая дополнительные сложности в диагностике и лечении. Сочетание этих заболеваний требует одновременного лечения обеих инфекций. Но даже в отсутствие клинических и лабораторных признаков инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, лечение бактериального вагиноза антибактериальными препаратами может привести к развитию симптомов кандидоза в случаях предшествующей колонизации влагалища грибами [76, 77].

В связи с этим интересным представляется исследование J. Yu и соавт. (2023), продемонстрировавшее, что фентиконазол оказывает эффективное терапевти-

ческое действие при смешанном вагините. Исследование было проведено для изучения потенциальной роли фентиконазола на моделях мышей, инфицированных *Gardnerella vaginalis*. Мышам-самкам C57/BL6 внутрибрюшинно вводили  $\beta$ -эстрадиол за 3 дня до и в день инфицирования для поддержания состояния псевдоэструса. В день заражения мышам интравагинально вводили 20 мкл суспензии *G. vaginalis* ( $6 \times 10^6$  КОЕ/мл). Фентиконазол применяли в дозе 0,2 мг в виде 2% крема интравагинально 1 раз/день в течение 3 дней, начиная со дня заражения. В дальнейшем ученые определяли колонизацию *G. vaginalis*, содержание лактобацилл, активность миелопероксидазы и уровни провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, iNOS, COX2 и NF- $\kappa$ B) в тканях влагалища. Авторами было установлено, что инфицирование *G. vaginalis* увеличивало количество нейтрофилов на фоне снижения содержания лактобактерий, а также повышало активность миелопероксидазы, уровни провоспалительных цитокинов и отслаивание вагинальных эпителиальных клеток, однако применение фентиконазола значительно уменьшало вышеуказанные явления [78].

### Заключение

Вульвовагинальный кандидоз является многофакторным заболеванием, патогенез которого зависит не только от способности гриба интегрироваться в сообщество вагинальной микрофлоры и прикрепляться к эпителиальным клеткам влагалища. Иммуитет женщины и состояние вагинальной микрофлоры определяют развитие заболевания, а его прогрессирование в большей степени определяется возможностью *Candida* spp. модифицировать свой метаболизм в ответ на воздействие неблагоприятной среды, а также выживать в экстремальных условиях.

Изучение истинной распространенности вульвовагинального кандидоза и устойчивости *Candida* spp. к лекарственной терапии в общемировом масштабе является сложновыполнимой задачей. Однако тот факт, что множество ученых в своих работах сообщают о росте выявляемости заболевания и показателей резистентности его возбудителей, заставляет медицинские сообщества задумываться над оптимизацией существующей терапии. Учитывая сложности диагностики причин развития и прогноза течения вульвовагинального кандидоза, а также частую выявляемость бактериально-грибковой патологии, в подобных ситуациях оптимальным препаратом для терапии может быть фентиконазол, активный в отношении различных видов грибов рода *Candida*, а также широкого спектра анаэробов и микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом. ■

## Литература/References

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. М.: Триада-Х; 2001. [Sergeev AYU, Sergeev YUV. Candidiasis. Nature of infection, mechanisms of aggression and defense, laboratory diagnostics, clinical picture and treatment. Moscow: Triada-X; 2001. (In Russ.)].

2. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet. 2007;369(9577):1961–1971. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9

3. Проект клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Урогенитальный кандидоз», 2020. [Project of Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists “Urogenital candidiasis”, 2020.



- (In Russ.)] URL: <http://cnikvi.ru/docs/klinicheskie-rekomendacii/KP%20кандидоз%202020.docx>
4. 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. [Rakhmatulina MR, Tarasenko EN. Frequency of detection of fungi of the genus *Candida* in patients with urogenital candidiasis and analysis of their antimycotic resistance rates over a ten-year period (2010–2020). *Obstetrics and gynecology*. 2020;7:159–165. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2020.7.159-165
  5. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ; 2008. [European guidelines for the treatment of dermatological diseases. Ed. by AD Katsambas, TM Lotti. Moscow: MEDpress-inform; 2008. (In Russ.)]
  6. Рахматулина М.Р., Просовецкая А.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе кандидозного вульвовагинита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007;5:29–32. [Rakhmatulina MR, Prosovetskaya AL. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2007;5:29–32. (In Russ.)]
  7. Sobel JD. Genital candidiasis. *Medicine*. 2014;42(7):364–368. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.04.006
  8. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautema-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
  9. Nedovic B, Posteraro B, Leoncini E, Ruggeri A, Amore R, Sanguinetti M, et al. Mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism and vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014;7:38298. doi: 10.1155/2014/738298
  10. Smeeckens SP, van de Veerdonk FL, Kullberk BJ, Netea MG. Genetic susceptibility to *Candida* infections. *EMBO Mol Med*. 2013;5(6):805–813. doi: 10.1002/emmm.201201678
  11. Plantinga TS, van der Velden WJ, Ferwerda B, van Spriel AB, Adema G, Feuth T, et al. Early stop polymorphism in human DECTIN-1 is associated with increased *Candida* — colonization in hematopoietic stem cells transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):724–732. doi: 10.1086/604714
  12. Резайкина А.В., Рахматулина М.Р., Просовецкая А.Л. Показатели местного неспецифического иммунитета у больных кандидозным вульвовагинитом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2008;1:51–53. [Rezaikina AV, Rakhmatulina MR, Prosovetskaya AL. Indicators of local nonspecific immunity in patients with vulvovaginal candidiasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2008;1:51–53. (In Russ.)]
  13. Шакирова А.Н., Филлимонкова Н.Н. Патогенетические аспекты системного воспаления при псориазе с проявлениями ониходистрофии. *Обзор литературы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;11(4):693–697. [Shakirova AN, Filimonkova NN. Pathogenetic aspects of systemic inflammation in psoriasis with manifestations of onychodystrophy. Literature review. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2014;11(4):693–697. (In Russ.)]
  14. Шабашова Н.В. Грибы и иммунитет (проблемы взаимоотношения грибов и макроорганизма-хозяина: от персистенции до инвазии). СПб.: Изд. СПбМАПО; 2008. [Shabashova NV. Fungi and immunity (problems of the relationship between fungi and the host macroorganism: from persistence to invasion). Sain Peterburg: Publishing house SPbMAPO; 2008. (In Russ.)]
  15. Свирщевская Е.В., Карпенкова С.В., Матушевская Е.В., Лещенко В.М., Скрипкина П.А., Григорьев В.С. Иммунный статус у больных рубромикозом ногтей. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008;2:43–48. [Svirshchevskaya EV, Karpenkova SV, Matushevskaya EV, Leshchenko VM, Skripkina PA, Grigoriev VS. Immune status in patients with rubromycosis of nails. *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2008;2:43–48. (In Russ.)]
  16. Babula O, Lazdāne 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
  17. Johnson MD, Plantinga TS, van de Veles Edwards DR, Smith PB, Alexander BD, Yang JC, et al. Cytokine gene polymorphisms and the outcome of invasive candidiasis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(4):502–510. doi: 10.1093/cid/cir827
  18. Plantinga TS, Johnson MD, Scott WK, van de Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, et al. Toll-like receptor 1 polymorphism increase susceptibility to candidemia. *J Infect Dis*. 2012;205(6):934–943. doi: 10.1093/infdis/jir867
  19. Nahum A, Dadi H, Roifman CM. The L412F variant of Toll-like receptor 3 (TLR3) is associated with cutaneous candidiasis, increased susceptibility to autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):528–531. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.031
  20. Nahum A, Dadi H, Bates A, Roifman CM. The biological significance of TLR3 variant, LA12F, in conferring susceptibility to cutaneous candidiasis, CMV and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):341–347. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.007
  21. Pellon A, Begum N, Sadeghi Nasab SD, Harzandi A, Shoaie S, Moyes DL. Role of Cellular Metabolism during *Candida*-Host Interactions. *Pathogens*. 2022;11(2):184. doi: 10.3390/pathogens11020184
  22. Еноктаева О.В., Николенко М.В., Трушников Д.Ю., Барышникова Н.В., Соловьева С.В. Механизм формирования биопленок грибов рода *Candida* при кандидозной инфекции (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(4):3–8. [Enoktaeva OV, Nikolenko MV, Trushnikov DYU, Baryshnikova NV, Solovyova SV. The mechanism of biofilm formation by fungi of the genus *Candida* during candidiasis infection (literature review). *Problems of medical mycology*. 2021;23(4):3–8. (In Russ.)] doi: 10.24412/1999-6780-2021-4-3-8
  23. Hernandez-Cuellar E, Guerrero-Barrera AL, Avelar-Gonzalez FJ, Díaz JM, Santiago AS, Chávez-Reyes J, et al. Characterization of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* polymicrobial biofilm on different surfaces. *Rev Iberoam Micol*. 2022;39(2):36–43. doi: 10.1016/j.riam.2022.04.001
  24. Eichelberger KR, Cassat JE. Metabolic adaptations during *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* co-infection. *Front Immunol*. 2021;12:797550. doi: 10.3389/fimmu.2021.797550
  25. Chaieb K, Eddouzi J, Souiden Y, Bakhrout A, Mahdouani K. Biofilm formation and virulence properties of *Candida* spp. isolated from hospitalised patients in Tunisia. *Ann Microbiol*. 2010;60:481–488. doi: 10.1007/s13213-010-0066-8
  26. Robbins N, Uppuluri P, Nett J, Rajendran R, Ramage G, Lopez-Ribot JL, et al. Hsp90 governs dispersion and drug resistance of fungal biofilms. *PLoS Pathog*. 2011;7(9):e1002257. doi: 10.1371/journal.ppat.1002257
  27. Nobile CJ, Fox EP, Nett JE, Sorrells TR, Mitrovich QM, Hernday AD, et al. A recently evolved transcriptional network controls biofilm development in *Candida albicans*. *Cell*. 2012;148(1–2):126–138. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.048
  28. Xie Z, Thompson A, Sobue T, Kashleva H, Xu H, Vasilakos J, et al. *Candida albicans* biofilms do not trigger reactive oxygen species and evade neutrophil killing. *J Infect Dis*. 2012;206(12):1936–1945. doi: 10.1093/infdis/jis607
  29. Хайтович А.Б., Гаффарова А.С. Факторы патогенности *Candida albicans* и определение их генных детерминант. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(3):121–126. [Khaitovich AB, Gaffarova AS. Pathogenicity factors of *Candida albicans* and determination of their gene determinants. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2016;19(3):121–126. (In Russ.)]
  30. Harriott MM, Lilly EA, Rodriguez TE, Fidel PL, Noverr MC. *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology (Reading)*. 2010;156(Pt12):3635–3644. doi: 10.1099/mic.0.039354-0

31. Ponde NO, Lortal L, Ramage G, Naglik JR, Richardson JP. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. *Crit Rev Microbiol.* 2021;47(1):91–111. doi: 10.1080/1040841X.2020.1843400
32. Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog Dis.* 2016;74(4):ftw018. doi: 10.1093/femspd/ftw018
33. Farhan MS, Abdullah BA, Mamdwooh AT, Numan RS. Review of virulence factors in *Candida*. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology.* 2024;3(2):75–82. doi: 10.55544/jrasb.3.2.15
34. Hillier SJL, Lau R. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 1997;25Suppl2:S123–126. doi: 10.1086/516221
35. Hoffmann JN, You HM, Hedberg EC, Jordan JA, McClintock MK. Prevalence of bacterial vaginosis and *Candida* among postmenopausal women in the United States. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2014;69(2):S205–214. doi: 10.1093/geronb/gbu105
36. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(4):263–267. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182241f1a
37. Al Halteet S, Abdel-Hadi A, Hassan M, Awad M. Prevalence and antifungal susceptibility profile of clinically relevant *Candida* species in postmenopausal women with diabetes. *Biomed Res Int.* 2020;2020(1):7042490. doi: 10.1155/2020/7042490
38. Bataineh MTA, Cacciatore S, Semreen MH, Dash NR, Soares NC, Zhu X, et al. Exploring the effect of estrogen on *Candida albicans* hyphal cell wall glycans and ergosterol synthesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:977157. doi: 10.3389/fcimb.2022.977157
39. Kumwenda P, Cottier F, Hendry AC, Kneafsey D, Keevan B, Gallagher H, et al. Estrogen promotes innate immune evasion of *Candida albicans* through inactivation of the alternative complement system. *Cell Rep.* 2022;38(1):110183. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110183
40. Salinas-Muñoz L, Campos-Fernández R, Mercader E, Olivera-Valle I, Fernández-Pacheco C, Matilla L, et al. Estrogen Receptor-Alpha (ESR1) governs the lower female reproductive tract vulnerability to *Candida albicans*. *Front Immunol.* 2018;9:1033. doi: 10.3389/fimmu.2018.01033
41. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological lifecycle. *Front Microbiol.* 2020;11:551. doi: 10.3389/fmicb.2020.00551
42. Clabaut M, Suet A, Racine PJ, Tahrioui A, Verdon J, Barreau M, et al. Effect of 17 $\beta$ -estradiol on a human vaginal *Lactobacillus crispatus* strain. *Sci Rep.* 2021;11(1):7133. doi: 10.1038/s41598-021-86628-x
43. Vazquez-Munoz R, Dongari-Bagtzoglou A. Anticandidal activities by *Lactobacillus* species: an update on mechanisms of action. *Front Oral Health.* 2021;2:689382. doi: 10.3389/froh.2021.689382
44. Jang S, 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
45. Parolin C, Marangoni A, Laghi L, Foschi C, Ñahui 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
46. Balakrishnan SN, Yamang H, Lorenz MC, Chew SY, Than LTL. Role of vaginal mucosa, host immunity and microbiota in vulvovaginal candidiasis. *Pathogens.* 2022;11(6):618. doi: 10.3390/pathogens11060618
47. Sobel JD, Vempati YS. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis pathophysiologic interrelationship. *Microorganisms.* 2024;12(1):108. doi: 10.3390/microorganisms12010108
48. Jeng H, Yan T, Chen J. Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020;20(4):3749–3765. doi: 10.3892/etm.2020.9090
49. Danby CS, Boikov D, Rautemaa-Richardson R, Sobel JD. Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(3):1403–1406. doi: 10.1128/AAC.05025-11
50. Spitzer M, Wiederhold NP. Reduced antifungal susceptibility of vulvovaginal *Candida* species at normal vaginal pH levels: clinical implications. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(2):152–158. doi: 10.1097/LGT.0000000000000383
51. Sobel JD. Resistance to fluconazole of *Candida albicans* in vaginal isolates: a 10-year study in a clinical referral center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(5):e00181-23. doi: 10.1128/aac.00181-23
52. 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
53. 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
54. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, et al. Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2):363–369. doi: 10.1067/mob.2001.115116
55. Mendling W, Schlegelmilch R. Three-day combination treatment for vulvovaginal candidosis with 200 mg clotrimazole vaginal suppositories and clotrimazole cream for the vulva is significantly better than treatment with vaginal suppositories alone — an earlier, multicentre, Placebo-Controlled Double Blind Study. *Geburtsh Frauenheilk.* 2014;74(4):355–360. doi: 10.1055/s-0034-1368243
56. Sobel J, Wiesenfeld H, 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
57. Cooke G, Watson C, Deckx L, Pirota 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
58. Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, et al. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen. *International Journal of STD & AIDS* 29(13) recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):613.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.029
59. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137.
60. MacDonald N, Wong T. Canadian guidelines on sexually transmitted infections, 2006. *CMAJ.* 2007;176(2):175–176. doi: 10.1503/cmaj.061616
61. Kennedy MA, Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans *Candida* species: new insights. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12(6):465–467. doi: 10.1007/s11908-010-0137-9
62. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1297–1300. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00726-9
63. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J. International society for the study of vulvovaginal disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. *Lisbon: Admedic; 2023.*
64. Edwards A, Rautemaa-Richardson R, Owen C, Nathan B, Palmer B, Wood C, et al. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019). *Int J STD AIDS.* 2020;31(12):1124–1144. doi: 10.1177/0956462420943034
65. Summary of antimicrobial prescribing guidance – managing common infections. NICE. Version 1.2. January 2024. URL: [https://elearning.rcgp.org.uk/pluginfile.php/199275/mod\\_book/chapter/823/NICE\\_UK\\_HSA%20APG%20summary%20table%20content%20Only\\_30%20Jan%202024.pdf](https://elearning.rcgp.org.uk/pluginfile.php/199275/mod_book/chapter/823/NICE_UK_HSA%20APG%20summary%20table%20content%20Only_30%20Jan%202024.pdf)
66. 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

67. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); РУ ЛСР-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения) [Instructions for the medical use of the drug Lomexin RU LSR-008990/10 dated 08/31/2010 (vaginal capsules); RU LSR-002508 dated 12/29/2011 (cream for vaginal and external use). (In Russ.)]

68. Tumietto F, Posteraro B, Sanguinetti M. Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis: the role of fenticonazole as an empiric treatment. *Future Microbiol.* 2019;14:1349–1355. doi: 10.2217/fmb-2019-0189

69. Cacaci M, Menchinelli G, Torelli R, Sanglard D, Sanguinetti M, Posteraro B. New data on the in vitro activity of fenticonazole against fluconazole-resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12):e01459–20. doi: 10.1128/aac.01459-20

70. Sanguinetti M, Cantón E, Torelli R, Tumietto F, Espinel-Ingroff A, Posteraro B. In vitro activity of fenticonazole against *Candida* and bacterial vaginitis isolates determined by mono- or dual-species testing assays. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7):e02693-18. doi: 10.1128/AAC.02693-18

71. Živaljević B, Golubović I, Seratlić J, Nikolić P, Simić D, Magdić I, et al. Efficiency of fenticonazole for the treatment of vaginal candidiasis. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(7–8):469–474. doi: 10.2298/sarh1208469z

72. Wiest W, Azzollini E, Ruffmann R. Comparison of single administration with an ovule of 600 mg fenticonazole versus a 500 mg clotrimazole vaginal pessary in the treatment of vaginal candidiasis. *J Int Med Res.* 1989;17(4):369–372. doi: 10.1177/030006058901700410

73. Байрамова Г.П., Савичева А.М., Тапильская Н.И., Иванец Т.Ю., Донников А.Е., Андреев А.О. Эффективность и безопасность применения препарата фентиконазола в терапии неосложненного вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2023;5:124–131. [Bayramova GR, Savicheva AM, Tapiiskaya NI, Ivanets TYu, Donnikov AE,

Andreev AO. Efficacy and safety of fenticonazole in the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis. *Obstetrics and gynecology.* 2023;5:124–131. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2023.134

74. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В. Оценка эффективности пролонгированного применения фентиконазола у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. *Акушерство и гинекология.* 2024;1:130–139. [Dobrokhotova YuE, Borojkova EI, Burdenko MV. Evaluation of the effectiveness of prolonged use of fenticonazole in patients with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstetrics and gynecology.* 2024;1:130–139. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2023.303

75. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз у женщин в перименопаузе. Вопросы практической кольпоскопии. *Генитальные инфекции.* 2023;1:38–45. [Zarochentseva NV, Dzhidzhikhiya LK. Recurrent vulvovaginal candidiasis in perimenopausal women. *Questions of practical colposcopy. Genital infections.* 2023;1:38–45. (In Russ.)] doi: 10.46393/27826392\_2023\_1\_38

76. Кузнецова И.В. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз: оптимальные схемы лечения больных с сочетанной инфекцией. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;13(3):42–46. [Kuznetsova IV. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: optimal treatment regimens for patients with mixed infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013;13(3):42–46. (In Russ.)]

77. Pirotta MV, Garland SM. Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3213–3217. doi: 10.1128/JCM.00218-06

78. Yu J, Peng P, Zhu J, Yao C, Dai H, Mei R. Therapeutic effects of fenticonazole on bacterial vaginosis in mice. *FEMS Microbiol Lett.* 2023;370:fnad119. doi: 10.1093/femsle/fnad119

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Разработка концепции статьи — М.П. Рахматулина, Е.В. Липова; сбор и анализ материала — М.П. Рахматулина, В.А. Няненко; написание текста — М.П. Рахматулина, В.А. Няненко.

**Authors' participation:** all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Article concept development — Margarita R. Rakhmatulina, Elena V. Lipova; collection and analysis of material — Margarita R. Rakhmatulina, Viktoria A. Nyanenko; text writing — Margarita R. Rakhmatulina, Viktoria A. Nyanenko.

## Информация об авторах

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

**Липова Елена Валерьевна** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6490-9529>; eLibrary SPIN: 297-0304; e-mail: [elipova97@gmail.com](mailto:elipova97@gmail.com)

**Няненко Виктория Алексеевна** — студент; e-mail: [nyanenko\\_va@mail.ru](mailto:nyanenko_va@mail.ru)

## Information about the authors

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

**Elena V. Lipova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6490-9529>; eLibrary SPIN: 3297-0304; e-mail: [elipova97@gmail.com](mailto:elipova97@gmail.com)

**Viktoria A. Nyanenko** — Student; e-mail: [nyanenko\\_va@mail.ru](mailto:nyanenko_va@mail.ru)

Статья поступила в редакцию: 15.08.2024

Принята к публикации: 19.11.2024

Опубликована онлайн: 25.11.2024

Submitted: 15.08.2024

Accepted: 19.11.2024

Published online: 25.11.2024