

Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности

К.м.н. Т.Н. Бебнева^{1,2}, д.м.н. Г.Б. Дикке²

¹ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные особенности этиологии, патогенеза, клинического течения и терапии кандидозного вульвовагинита (КВВ). В настоящее время в этиологии КВВ увеличивается доля *C. non-albicans*, в патогенезе заболевания играют роль генетические факторы, клиническое течение КВВ отличается высокой частотой рецидивов и сочетаемостью с другими инфекциями, во время беременности КВВ встречается в 2 раза чаще, чем у небеременных женщин, и отличается торпидным течением. Ассоциация *Candida spp.* с диспластическими поражениями шейки матки у женщин с инфекцией вируса папилломы человека не имеет причинно-следственной связи. Предпочтительный вариант терапии КВВ — препараты азолового ряда с широким спектром действия вагинально короткими курсами и повышенными дозами. Лечение рецидивирующей формы КВВ проводится в два этапа: купирование обострения, затем — курс длительной супрессивной терапии. Показана актуальность использования препарата клотримазол как одного из рекомендуемых средств первого выбора. Выбор тактики ведения пациенток с КВВ должен быть дифференцированным в зависимости от этиологии, клинической формы заболевания, сопутствующих инфекций. Предпочтение следует отдавать средствам широкого спектра действия, что позволит повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивирования заболевания.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, КВВ, биопленки, рецидивы, антимикотическая терапия, беременность.

Для цитирования: Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):49–56.

Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women

T.N. Bebneva^{1,2}, G.B. Dikke²

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² RUDN UNIVERSITY, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents the current features of etiology, pathogenesis, clinical course and therapy of vulvovaginal candidiasis (VVC). Currently, in the etiology of VVC the percentage of *C. non-albicans* has been increasing, the pathogenesis of the disease is affected by the genetic factors, the clinical course of VVC has a high frequency of relapses, it is often accompanied by other infections. In pregnant women VVC occurs twice as often as in non-pregnant women and has a torpid course. Association of *Candida spp.* with dysplastic lesions of the cervix in women with HPV infection has no cause-effect relationship. The preferable variant of VVC therapy are azole preparations with a wide range of action, received vaginally in short courses and increased doses. The recurrent form of VVC is treated in two stages — relieving exacerbation, followed by a course of prolonged suppressive therapy. The article shows the urgency of the use of clotrimazole as one of the recommended first choice drugs. The choice of tactics for managing patients with VVC should be differentiated depending on the etiology, the clinical form of the disease, the concomitant infections. Preferences should be given to a broad spectrum of action, which will improve the effectiveness of treatment and reduce the frequency of recurrence of the disease.

Key words: vulvovaginal candidiasis, VVC, biofilms, relapses, antimycotic therapy, pregnancy.

For citation: Bebneva T.N., Dikke G.B. Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):49–56.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в области медицины, инфекционные заболевания продолжают бросать вызов человечеству. В течение последних десятилетий спектр инфекций претерпел кардинальные изменения — организмы с минимальной или отсутствующей патогенной ролью стали проявлять себя как сильные патогены, а организмы, которые когда-то были восприимчивыми, стали устойчивыми к лекарственной терапии [1].

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) относится к наиболее распространенным типам воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта и является одной из основных причин обращения женщин за амбулаторно-поликлинической помощью. По оценкам, которые приводятся в обзорных статьях, 70–75% женщин страдают от этого заболевания по крайней мере 1 раз в своей жизни, 45–50% — два или более раз, около четверти — имеют рецидивирующее течение [2–5].

Эпидемиология КВВ в современном мире и особенности клинического течения в настоящее время

Заболеваемость КВВ заметно увеличилась в течение последних десятилетий. Так, в работах 1993 г. отмечается, что КВВ обнаруживается у 17,6% женщин [6], менее 5% женщин имеют рецидивы заболевания [7]. В исследовании O.F. Limia et al. 2004 г. распространенность кандидоза составила 42,3% [8]. S.D. Rathod et al. обнаружили *Candida spp.* в 35% вагинальных образцов, проверенных на культуре [9]. Среди юных женщин КВВ встречается у 42% [10].

Не имеют симптомов заболевания 10–13% женщин с положительными результатами исследования на наличие кандидозных культур [4, 5].

К осложненным формам КВВ относят случаи со смешанным инфицированием, выраженной клинической картиной и преобладанием некандиозных симптомов, течением заболевания на фоне тяжелых соматических и инфекционных заболеваний (сахарный диабет, рак, болезни крови, иммунодефицитные состояния, в т. ч. ВИЧ-инфекция), а также у беременных женщин, и распространенность их определяется частотой основного заболевания.

Рецидивирующее течение КВВ (РКВВ) с обострениями 4 и более раз в год встречается в настоящее время с частотой 14–28% [11]. У 50% женщин с РКВВ симптомы заболевания появляются в интервале от нескольких дней до 3 мес. после успешного излечения предыдущего эпизода заболевания [11]. S.D. Rathod et al. у 28% женщин через 3 мес. после лечения вновь диагностировали КВВ [9]. РКВВ среди подростков описан в 22% случаев [10].

Вариант сочетания КВВ и бактериального вагиноза (БВ), когда дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне массивного количества ($>10^9$ КОЕ/мл) облигатно анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл, встречается в 2 раза чаще по сравнению с теми, у кого БВ не обнаружен [9]. *C. albicans* с трихомониозом сочетается в 14,3% случаев [12], ассоциации с аэробным вагинитом — в 43% [13]. У ВИЧ-серопозитивных женщин с клиническими признаками вульвовагинита КВВ встречается в 2 раза чаще — обнаружен у 61,9% против 32,3% у ВИЧ-серонегативных [14].

Отсутствие эффекта от лечения или рецидивы могут быть обусловлены другими инфекциями, в т. ч. инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), поэтому лабораторное подтверждение КВВ (микроскопия мазков влагалищного секрета) является обязательным условием правильного диагноза и адекватного лечения [15]. В ситуациях РКВВ верификация диагноза должна базироваться на данных лабораторного обследования (диагностика при помощи полимеразно-цепной реакции в реальном времени «Фемофлор-16») для выделения всех возбудителей инфекционного процесса, включая ИППП (методами МАНК) [16].

В программах цитологического скрининга рака шейки матки в различных странах *Candida spp.* обнаружены в 6,7–12% случаев [17, 18]. Среди женщин без вируса папилломы человека (ВПЧ) с нормальными цитологическими мазками грибы обнаруживаются у 0,8% из них, среди ВПЧ-позитивных — у 57,8–88,6% [19]. Риск развития цервикальной неоплазии был одинаков в присутствии грибковой инфекции у пациентов с ВПЧ-положительными или отрицательными результатами [20–22]. У женщин, инфицированных ВПЧ с наличием LSIL, грибы встречаются реже по сравнению

с неинфицированными (13,8% против 23,9%, $p < 0,001$), в отличие от БВ (23,6% против 17,4%, $p < 0,05$) [23]. R. Verteramo et al. не обнаружили корреляции между ВПЧ-инфекцией и КВВ [24]. Ассоциация *Candida spp.* с диспластическими поражениями шейки матки не имеет причинно-следственной связи и может быть обусловлена воспалительными эффектами грибковой инфекции [21].

Распространенность КВВ у беременных женщин существенно выше, чем среди небеременных, и достигает 60,8%. У беременных в возрасте 26–30 лет отмечается самая высокая частота по сравнению с другими возрастными группами — 37,1%. Многорожавшие женщины болеют чаще (60%), чем первобеременные (20%). Клиническая картина КВВ при беременности носит стертый характер: типичные симптомы обнаруживаются в 2–4 раза реже, чем вне беременности. Тяжелое течение наблюдается в 1,5 раза чаще при РКВВ, чем при первичном остром эпизоде [25].

КВВ имеет прогрессирующее увеличение частоты с увеличением срока беременности [25]. O.A. Olowe et al. указывают на самую высокую распространенность КВВ в III триместре (90%) по сравнению со II (38%) и I триместрами (25%) [26]. По данным других авторов, частота КВВ перед родами достигает 44% [27].

Женщины, которые колонизированы *Candida spp.*, во II триместре беременности имеют более высокие показатели преждевременных родов (18%), чем те, у которых заболевание обнаружено в течение I триместра (10%) [28].

Вместе с тем до настоящего времени нет истинных данных о распространенности КВВ в связи с высоким процентом самодиагностики и самолечения женщин, что составляет особую проблему — среди случаев самостоятельной диагностики наличие заболевания было подтверждено только у 33,7% женщин [15].

Современные представления об этиологии, патогенезе и причинах рецидивирующего течения КВВ

КВВ возникает, когда виды грибов *Candida spp.* проникают в поверхностный эпителий слизистой оболочки влагалища и вызывают воспалительную реакцию, как правило, с участием полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов. Воспалительный ответ сопровождается густыми адгезивными выделениями творожистого характера, вагинальным зудом и жжением, диспареунией, дизурией, отеком и гиперемией слизистой.

Среди около 200 видов *Candida spp.* только 5 видов наиболее часто ассоциируются с КВВ: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei* [29]. В этиологии КВВ ведущую роль по-прежнему играют *C. albicans*. Однако если в прошлые годы доля этого вида гриба составляла 90% в структуре всех видов *Candida spp.*, то в настоящее время он уступает свои позиции *C. non-albicans*. Так, исследования L. Sherry et al. 2017 г. показали, что среди 212 обследованных пациенток с КВВ *C. albicans* выявлялся лишь в 71% случаев, в остальных 29% — *C. glabrata* (15%), *C. dubliniensis* (6%), *C. parapsilosis* (3%). Остальные 5% составили *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii* [30]. У беременных женщин *C. albicans* выделен в 73,7% случаев [25]. Для сравнения: виды *Candida*, отличные от *C. albicans*, встречались у 9,9% обследованных в 1988 г. и у 17,2% — в 1995 г. [32]. Сообщается, что с этим изменением связаны увеличение использования антибиотиков широкого спек-

тра действия и эмпирическое применение противогрибковых препаратов [1, 32].

Основными факторами вирулентности *C. albicans* являются адгезивность к клеткам эпителия и производство фосфолипазы и протеиназы с последующим образованием гемолизина.

Среди видов *C. non-albicans C. tropicalis* (63,7%) и *C. labrata* (60,2%) показали максимальную способность адгезии к эпителиальным клеткам. Наиболее изученными адгезинами являются семейство Als (agglutinin-like sequence), в частности Als 3 — гиф-специфический белок, опосредованно влияющий на адгезию грибов к эпителиальным клеткам влагалища [33].

Активность фосфолипазы была выше среди изолятов *Candida spp.*, способных продуцировать биопленки. *C. tropicalis* и *C. glabrata* проявляли максимальную активность фосфолипазы, тогда как производство протеиназы было высоким в изолятах *C. tropicalis* и *C. dubliniensis* и не наблюдалось в изолятах *C. kefyr*. Эти ферменты гидролизуют фосфолипиды в жирные кислоты, а также взаимодействуют с рецепторами мембраны клеток-хозяев, повреждают ее, облегчая прилипание и инвазию в ткани [34, 35]. Протеиназа облегчает вторжение *Candida spp.* и колонизацию ткани хозяина путем разрушения мембраны и деградации важных структурных и иммунологических защитных белков [35]. Значительную активность протеиназы отмечали среди *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis* и *C. glabrata* [1].

Биопленка является важным атрибутом вирулентности *Candida spp.*, т. к. она повышает способность противостоять иммунной защите хозяев и обеспечивает значительную резистентность к противогрибковой терапии. Это также помогает создать резервуар для продолжения инфекций. Мощностъ формирования биопленки выше у *C. tropicalis* по сравнению с *C. albicans* [34].

Матрикс биопленки рассматривается в качестве внеклеточного, ферментативного элемента, активно гидролизующего биополимеры, обеспечивая выживание *C. albicans* [36], и служит барьером для проникновения лекарственных средств в клетку микроорганизма [35].

Исследования Е. Hong et al. показали, что экспрессия различных генов обеспечивает последовательное развитие биопленки *C. albicans*: адгезию, гифообразование, синтез белков внеклеточного матрикса, обеспечение лекарственной резистентности [37].

Назначение терапии КВВ без предварительной лабораторной диагностики, самолечение, наличие предрасполагающих факторов способствуют переходу острого КВВ в его рецидивирующую форму [38].

Связь между беременностью и КВВ указывает на то, что повышение уровня гормонов беременности приводит к изменению рН влагалища и увеличивает риск развития КВВ. Высокие уровни эстрогена приводят к более высокому содержанию гликогена во влагалищных выделениях, который выступает как питательное вещество для грибов [39].

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ВЫБОРУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КВВ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Терапия КВВ должна быть комплексной, поэтапной, направленной на гибель клеток гриба, ликвидацию факторов риска и лечение сопутствующих заболеваний.

Новые сведения об эпидемиологии, этиологии и патогенезе КВВ внесли изменения в укоренившиеся в последние десятилетия подходы к терапии, некоторые из них теперь признаются необоснованными. Так, не способствует сокращению рецидивов лечение пероральными антимикотиками для исключения возможного источника реинфекции в кишечнике. Целесообразность лечения полового партнера допускается, но не доказана убедительно и рекомендуется только при воспалительных проявлениях. При сахарном диабете и симптомах вульвовагинита не требуется эмпирическая противогрибковая терапия [40].

Показаниями к лечению КВВ являются наличие клинических проявлений КВВ и диагноз, подтвержденный лабораторным обнаружением *Candida spp.* Проведение терапии не показано при обнаружении *Candida spp.* у женщин без клинических проявлений (кандидоносительство) [40].

Механизм действия всех противогрибковых препаратов азолового ряда, наиболее часто используемых для лечения КВВ, — нарушение синтеза эргостерола на различных этапах, приводящее к образованию дефектов в мембране клеточной стенки гриба. В зависимости от дозы антимикотики проявляют либо фунгистатическое, либо фунгицидное действие.

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОДНОКРАТНОГО ЭПИЗОДА КВВ

Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 2015 г., при неосложненном КВВ следует использовать местные противогрибковые препараты азолового ряда в течение 1–3 дней, что отражает постепенную эволюцию схем интравагинальной терапии, направленной на укорочение курса лечения с целью повышения комплаентности пациентов за счет применения более высоких доз препаратов [41]. Данное положение поддерживается и европейскими рекомендациями 2018 г. [42]. При этом подчеркивается, что местные противогрибковые препараты, являющиеся производными азола, более эффективны при неосложненном КВВ, чем нистатин.

Российскими клиническими рекомендациями предусмотрены короткие курсы лечения первого или повторного эпизода неосложненного КВВ препаратами для местного применения. Рекомендуются клотримазол (200 мг 1 р./сут 3 дня или 500 мг однократно — уровень доказательности А) или буптоконазол (2% 5 г крема однократно — В) либо системные антимикотики (флуконазол, итраконазол) в дозировках, предусмотренных инструкциями по медицинскому применению [40]. В европейских рекомендациях [42] указаны также короткие схемы с использованием миконазола (супп. 1200 мг в виде разовой дозы или 400 мг 1 р./сут в течение 3 дней) или эконазола (супп. 150 мг в виде разовой дозы). Лечение производными азола приводит к купированию симптоматики и получению отрицательных результатов культурального исследования у 80–90% пациенток, завершивших курс терапии [42].

Сравнительные исследования результатов лечения клотримазолом и флуконазолом (в 1980-е гг., когда еще не было установлено факта резистентности грибов к флуконазолу) показали их сопоставимую эффективность — микологическое излечение наступило у 80 и 79,2% пациенток соответственно, через 4 нед. — у 66 и 60,4% соответственно [43]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании.

довании — 93 и 89% соответственно, при этом клиническое излечение продемонстрировали 88 и 84% пациенток и через 1 мес. после лечения — 83% в группе клотримазола и 79% в группе флуконазола [44].

Исследование эффективности бутконазола после однократного применения проводилось в сравнении с миконазолом (7 дней). Клинические симптомы регрессировали в 92% случаев, а грибковые культуры были отрицательными у 87% пациентов, использовавших и бутконазол, и миконазол. Спустя 30 дней 88 и 86% пациентов соответственно оставались клинически вылеченными, а 74 и 77% не имели грибковых культур [45].

Увеличение длительности местного лечения (до 10–14 дней) рекомендуется при выраженных объективных симптомах [40] или при осложненном КВВ (D) [46]. Однако и двукратная доза 500 мг клотримазола (1-й и 4-й дни) продемонстрировала хороший клинический результат — 88,7% (при микологическом результате 78,3%) и его сохранение через 30–35 дней в 71,9% случаев, сопоставимый с эффектом флуконазола [47]. Применение клотримазола в дозе 200 мг 7 дней не имело преимуществ — 83,3% пациентов были излечены клинически, 70% имели микологически подтвержденный результат [48].

Клотримазол, нистатин, флуконазол включены в Список основных лекарств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (20-е изд., 2017 г.) для лечения КВВ (другие антимикотики, входящие в Список, применяются для лечения микозов других локализаций, вызванных другими видами грибов и системных грибковых заболеваний, и здесь не указаны) [49]. Клотримазол, натамицин, флуконазол включены в российский Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [50]. Все рекомендуемые препараты получили одобрение FDA в разные годы [51].

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РКВВ

Актуальная проблема резистентности грибковой инфекции к антимикотическим средствам наиболее часто определена их исходной резистентностью в результате отсутствия взаимодействия препарата с мишенью.

В исследовании *in vitro* было изучено более 250 штаммов *C. albicans* и установлено, что они не проявляли устойчивости к клотримазолу, кетоконазолу и итраконазолу [52]. Однако в исследовании 2014 г. среди образцов орального кандидоза выявлена резистентность грибов к итраконазолу (43%), кетоконазолу (34,9%), флуконазолу (34,2%) и самая низкая — к клотримазолу (21,5%) [53].

Приобретенная резистентность отдельных штаммов *Candida spp.*, которые ранее были чувствительны к применяемым препаратам, связана с мутациями грибов и развивается в период лечения [54]. Известно также о развитии резистентности к разным антимикотическим соединениям одновременно — так называемой перекрестной резистентности. Выделены штаммы *Candida spp.* с перекрестной резистентностью к флуконазолу и миконазолу, клотримазолу, тиоконазолу, итраконазолу, кетоконазолу [55].

Последние 10 лет флуконазол широко использовался для лечения грибковых инфекций из-за его благоприятных характеристик биодоступности и безопасности. Впоследствии устойчивость к флуконазолу была описана у большого процента пациентов [56]. Сообщалось также об уменьшенной восприимчивости к флуконазолу для *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. lusitaniae* [57, 58]. Было выяснено несколько

основных механизмов, приводящих к сопротивлению азолу, а именно: снижение внутриклеточного накопления лекарственного средства, снижение аффинности/активности мишени для препарата и противодействия лекарственному эффекту [54]. В докладе ВОЗ, опубликованном в 2014 г. и посвященном вопросу резистентности микроорганизмов на глобальном уровне, указывается, что *Candida spp.* (включая *non-albicans*) повсеместно проявляют резистентность к флуконазолу [59]. Поэтому, вероятно, к назначению этого препарата в настоящее время следует подходить с осторожностью.

Оптимальный режим лечения КВВ, вызванного грибами *C. non-albicans*, не установлен. Варианты лечения включают увеличение продолжительности терапии (7–14 дней) с использованием в качестве средств первого выбора пероральных (но не флуконазола) или местных препаратов азолового ряда. Лечение РКВВ проводится в два этапа: купирование обострения заболевания, далее — курс длительной супрессивной терапии [40, 41].

В связи с установленным фактом резистентности *C. non-albicans* к азолам, в особенности к флуконазолу, и с увеличением их роли в возникновении КВВ за последние 5 лет [60] в качестве средства первой линии терапии при рецидивах, вызванных *C. non-albicans*, рекомендуется натамицин (супп. по 100 мг 1 р./сут 6–12 дней — С) [41]. Эффективность лечения отдельного эпизода РКВВ натамицином достигает 85–94% [61], однако высокой оказалась и частота рецидивов, уже через 30 дней составив около 30%, что в 2 раза выше по сравнению с таковой при применении клотримазола [44, 46].

Супрессивная терапия проводится в течение 6 мес. одним из препаратов: натамицин (супп. 100 мг 1 р./нед. — С) или клотримазол (вагинальная таблетка 500 мг 1 р./нед. — С) [47]. Указывается также возможность применения флуконазола, однако в свете вышесказанного его использование в настоящее время не представляется рациональным.

Изучение эффективности супрессивной терапии клотримазолом по сравнению с итраконазолом (200 мг 2 р./нед. в течение 6 мес.) у женщин с РКВВ показало результат 100% и 33,3% соответственно ($p=0,02$). После прекращения супрессивной терапии частота рецидивов была сходной ($p=0,15$) [62].

Клотримазол по 200 мг 2 р./нед. для супрессивной терапии РКВВ был одинаково эффективен по сравнению с кетоконазолом (ежедневный режим) и терконазолом (еженедельный режим) [63].

При развитии рецидивов после отмены поддерживающей терапии менее 4 раз в течение года лечение проводится по схемам терапии отдельного эпизода. Если рецидивы развиваются более 4 раз в год, следует возобновить курс поддерживающей терапии [40].

Целесообразность применения препаратов с лактобактериями для нормализации состояния вагинального микробиоценоза не является доказанной и не подтверждается систематическими обзорами и рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ). Так, анализ 10 РКИ (1656 участников), представленный в базе Кокрейна, показал, что по сравнению с традиционным лечением использование пробиотиков не приводит к увеличению долгосрочного результата при наблюдении в течение 3 мес. (отношение шансов (ОШ) = 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,00–1,35) [64].

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ КВВ, СОЧЕТАННЫХ С ДРУГИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Для лечения смешанных инфекций следует выбирать лекарственное средство, обладающее широким спектром действия. Среди рекомендуемых средств в этом отношении выгодно выделяется клотримазол, который эффективен против грамположительных бактерий (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), анаэробов (*Bacteroides spp.*, *G. vaginalis*) и простейших (*T. vaginalis*). При этом он не подавляет рост лактобактерий. В отношении всех остальных антимикотических препаратов, включенных в клинические рекомендации, такого указания в инструкциях по медицинскому применению нет.

Среди новых препаратов аналогичный спектр действия описан у фентиконазола [65, 66], сертаконазола [67, 68], тиоконазола [69] и некоторых других [70]. Могут также применяться комбинированные препараты (неомицин+нистатин+полимиксин В, метронидазол+миконазол, нистатин+нифуратель, бутоконазол+клиндамицин) и антисептики (повидон-йод, хлоргексидин) [69–71].

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ КВВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Большинство эпизодов симптоматического КВВ развивается во время II и III триместров беременности. При этом во время лечения, с одной стороны, необходимо избежать воздействия лекарственных средств на плод, а с другой — обеспечить быстрое купирование симптомов заболевания и эффективную санацию влагалища от грибов. В рекомендациях CDC и Российского общества акушеров-гинекологов указано, что у беременных следует использовать только местные препараты азолового ряда в течение 7 дней. Рекомендовано применять интравагинально натамицин (супп. 100 мг 1 р./сут в течение 3–6 дней, разрешен к применению с I триместра беременности — С) и клотримазол вагинальные таблетки 100 мг или 1% крем 5 г 1 р./сут в течение 7 дней (со II триместра беременности — С) [40].

Проспективные и ретроспективные клинические исследования показали, что препараты для интравагинальной терапии имеют вполне приемлемую безопасность [72, 73]. Использование клотримазола (категория В) при лечении беременных во II триместре показало, что подобная терапия является надежной профилактикой интранатального инфицирования плода при прохождении по родовому каналу. А.Е. Czeiel et al. [74] оценили потенциальные тератогенные эффекты вагинального применения клотримазола у большой популяции беременных, проанализировав данные, собранные службой фармаконадзора Венгрии за период с 1980 по 1992 г. Был сделан вывод о том, что использование клотримазола во время беременности, по-видимому, не ведет к увеличению риска тератогенности.

При РКВВ, вызванном *C. albicans*, с целью профилактики рецидивов рекомендуется местная или системная поддерживающая терапия. Интравагинальный клотримазол 500 мг, пероральный кетоконазол 100 мг и пероральный флуконазол 150 мг обеспечивают сопоставимую эффективность. Однако, как указывалось выше, у беременных предпочтение следует отдавать вагинальным формам.

В обзоре, опубликованном в базе Кокрейна (10 РКИ), указано, что однократная терапия не является более или менее эффективной, чем 3–4 дня лечения, а лечение в течение 14 дней было не более эффективным, чем в течение 7 дней (ОШ = 0,41; 95% ДИ: 0,16–1,05) [75].

Трехдневная терапия натамицином приводит к исчезновению объективных симптомов и эрадикации грибов из влагалища у 84,6 и 80,8% пациенток соответственно. Эти цифры существенно не изменяются после 3 нед. наблюдения [76].

Местная терапия клотримазолом в течение 6 дней дала эффект в 89,3% случаев. У 10,7% беременных женщин имелись незначительные жалобы, у 17,9% не было симптомов или признаков поражения при наличии грибов в половых путях. Повторное лечение клотримазолом среди пациенток с недостаточным эффектом привело к полному исчезновению симптомов. Кандидоз повторился позднее во время беременности только у 7,1% пациенток [77].

Санация КВВ у беременных женщин имеет важное значение для профилактики спонтанных преждевременных родов (ПвР). В систематическом обзоре 2014 г. было найдено значительное сокращение частоты ПвР при лечении бессимптомного КВВ по сравнению с таковым у нелеченных женщин (ОШ = 0,36; 95% ДИ: 0,17–0,75) [78].

По данным другого метаанализа, среди 2058 женщин с БВ, трихомониазом и/или КВВ частота ПвР до 37 нед. беременности была значительно ниже в группе пролеченных по сравнению с пациентками, не получившими лечения, с коэффициентом риска 0,55 (95% ДИ: 0,41–0,75) [79]. Кроме того, в серии ретроспективных и одном проспективном исследовании наблюдалось значительное снижение частоты ПвР после интравагинальной терапии клотримазолом в I триместре беременности [80].

ВОЗ представлен обзор применения клотримазола [81]. В нем приводятся сведения о том, что клотримазол является легкодоступным и эффективным актуальным противогрибковым средством, используемым при лечении КВВ, он относится к наиболее безопасным, особенно у беременных женщин (по сравнению с противогрибковыми средствами, перечисленными в настоящее время в Списке основных лекарств ВОЗ) [49]. Обзор эффективности основывается на самых сильных исследованиях (систематические обзоры и РКИ) (табл. 1).

Следует отметить, что согласно клиническим рекомендациям, разработанным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и утвержденным в 2016 г., для лечения уrogenитального кандидоза у женщин рекомендовано в качестве локальной терапии применять клотримазол как в свечах, так и в креме (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1+): клотримазол вагинальная таблетка 200 мг 1 р./сут перед сном в течение 3 дней или клотримазол крем 1% 5 г 1 р./сут перед сном в течение 7–14 дней [82]. Согласно рекомендациям CDC (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines) [83] AWMF (Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)) [80] по лечению КВВ, клотримазол крем 2% достаточно применять в течение 3-х дней, что, безусловно, формирует высокую приверженность пациентов к применению лекарственного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики ведения пациенток с КВВ должен быть дифференцированным в зависимости от этиологии, клинической формы заболевания, сопутствующих инфекций. Предпочтение следует отдавать средствам широкого спектра действия, что позволит повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивирования заболевания.

Таблица 1. Обзор эффективности клотримазола по данным ВОЗ [81]**Table 1.** Review of the effectiveness of clotrimazole according to the World Health Organization [81]

Критерии Criteria	Данные Data	Результаты Results
Клотримазол против плацебо Clotrimazole vs. placebo	4 РКИ 4 randomized controlled trials (RCTs)	Отношение шансов = 0,14; 95% доверительный интервал: 0,06-0,31 Относительный риск развития повторного эпизода в период 27-38 дней от 0,01 до 0,15 The odds ratio = 0.14; 95% confidence interval: 0.06-0.31 The relative risk of recurrence in the period of 27-38 days ranges from 0.01 to 0.15
Клотримазол против других противогрибковых средств Clotrimazole vs. other antifungal agents	2 РКИ и 1 систематический обзор 2 RCTs and 1 systematic review	По сравнению с имидазолом, триазолом, флуконазолом или итраконазолом — нет различий в эффективности Compared with imidazole, triazole, fluconazole, or itraconazole, there is no difference in efficacy
Клотримазол для лечения РКВВ Clotrimazole in the treatment of RVVC	2 РКИ 2 RCTs	Клотримазол (500 мг 1 р./сут) является высокосэффективным. Нет никаких различий в эффективности по сравнению с другими противогрибковыми препаратами Clotrimazole (500 mg once a day) is highly effective. There are no differences in efficacy compared to other antifungal agents
Клотримазол у беременных женщин Clotrimazole in pregnant women	2 РКИ и 1 систематический обзор 2 RCTs and 1 systematic review	Клотримазол эффективнее по сравнению с плацебо и нистатином Clotrimazole is more effective than placebo and nystatin
Безопасность Safety	Не указано Not indicated	Клотримазол доступен без рецепта в большинстве стран. Этот нормативный статус указывает, что препарат является безопасным. Сообщения о неблагоприятных эффектах были редкими и несерьезными Clotrimazole is available over the counter in most countries. This regulatory status indicates that the drug is safe. Reports of adverse effects were rare and non-serious
Сравнительная экономическая эффективность Comparative economic efficiency	Затраты по данным цен на мировом рынке Costs based on price data in the world market	Данные об экономической эффективности являются слабыми (фармакоэкономических исследований не проводилось) Data on economic efficiency are weak (no pharmacoeconomic studies have been conducted)

Литература/References

- Deorukhkar S.C., Saini S., Mathew S. Non-albicans Candida Infection: An Emerging Threat. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2014. Article ID 615958, 7 p.
- Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2018;97(Suppl. 5):321-329.
- Mylonas I., Friese K. Genital discharge in women. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2007;149:42-46.
- Quan M. Vaginitis: diagnosis and management. *Postgraduate Medical*. 2010;122:117-127. DOI: 10.3810/pgm.2010.11.2229.
- Роговская С.И. К вопросу об оптимизации лечения вульвовагинального кандидоза. Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология. 2014;1(89):25-32 [Rogovskaya S.I. To the question of optimizing the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Doktor.ru. Gynecology. Endocrinology*. 2014;1(89):25-32 (in Russ.)].
- Hart G. Factors associated with trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis. *The International Journal of STD and AIDS*. 1993;4(Suppl. 1):21-25. DOI:10.1177/095646249300400105.
- Sobel J.D. Candidal vulvovaginitis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1993;36:153-165.
- Limia O.F., Lantero D.M.I., Betancourt A., de Armas E, Villoch A. Prevalence of Candida albicans and Trichomonas vaginalis in pregnant women in Havana city by an immunologic latex agglutination test. *Medscape General Medicine*. 2004;6(Suppl. 4):50.
- Rathod S.D., Klausner J.D., Krupp K., Reingold AL, Madhivanan P. Epidemiologic features of vulvovaginal candidiasis among reproductive-age women in India. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*; 2012. Article ID 859071, 8 p.
- Rylander E., Berglund A.-L., Krassny C., Petrini B. Vulvovaginal candida in a young sexually active population: prevalence and association with orogenital sex and frequent pain at intercourse. *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80:54-57.
- Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Annals of Epidemiology*. 2017;27(Suppl. 9):575-582. DOI: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010.
- López-Monteón A., Gómez-Figueroa F.S., Ramos-Poceros G., Guzmán-Gómez D., Ramos-Ligonio A. Codetection of trichomonas vaginalis and candida albicans by PCR in urine samples in a low-risk population attended in a clinic first level in Central Veracruz, Mexico. *BioMed Research International*. 2013; 281892. DOI:10.1155/2013/281892.
- Jahic M., Mulavdic M., Nurkic J., Jahic E., Nurkic M. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis. *Medical Archives*. 2013;67(Suppl. 6):428-430. DOI:10.5455/medarh.2013.67.428-430.
- Spinnilo A., Michelone G., Cavanna C., Colonna L., Capuzzo E., Nicola S. Clinical and microbiological characteristics of symptomatic vulvovaginal candidiasis in HIV-seropositive women. *Genito-Urinary Medicine*. 1994;70:268-272.
- Ferris D.G., Nyirjesy P., Sobel J.D., Soper D., Litaker M.S. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstetrics and Gynecology*. 2002;99(Suppl. 3):419-225.
- Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2017;6:121-128. [Dikke G.B. Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genital organs in women. *Obstetrics and gynecology*. 2017;6:121-128 (in Russ)].
- Kalantari N., Ghaffari S., Bayani M. Trichomons, Candida and Gardnerella in cervical smears of Iranian women for cancer screening. *North American journal of medicine and science*. 2014;6:25-29. DOI:10.4103/1947-714.125861.
- Madhu J., Charu G., Mohan K. Sexually transmitted diseases and carcinogenesis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2004;54:73-76.
- Kone E.S., Balili A.D., Paparisto P.D., Ceka X.R., Petrela E.D. Vaginal Infections of Albanian women Infected with HPV and their impact in intraepithelial cervical lesions evidenced by PAP test. *Journal of Cytology*. 2017;34:16-21. DOI: 10.4103/0970-9371.197592.
- Naucner P., Chen H.C., Persson K., You S.L., Hsieh C.Y. et al. Seroprevalence of Human papillomavirus and Chlamydia trachomatis and cervical cancer risk: nested case control study. *Journal of General Virology*. 2007;88:814-822.
- Ghosh I., Mandal R., Kundu P., Biswas J. Association of genital infections other than Human papillomavirus with pre-invasive and invasive cervical neoplasia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(Suppl. 2):XE01-XE06. DOI:10.7860/JCDR/2016/15305.7173.
- Viiikki M., Pukkala E., Nieminen P., Hakama M. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. *Acta Oncologica*. 2000;39:71-75.
- Murta E.F., Souza M.A., Araújo J.E., Adad S.J. Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida sp and human papilloma virus in cytological smears. *Sao Paulo Medical Journal*. 2000;6;118(Suppl. 4):105-108.

24. Verteramo R., Pierangeli A., Mancini E., Calzolari E., Bucci M., Osborn J., Nicosia R., Chiarini F., Antonelli G., Degener A.M. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infectious Diseases*. 2009;9:16–24.
25. Nnadi D.C., Singh S. The prevalence of genital *Candida* species among pregnant women attending antenatal clinic in a tertiary health center in North-west Nigeria. *Sahel Medical Journal*. 2017;20:33–37. DOI:10.4103/1118-8561.204333.
26. Olowe O.A., Makanjuola O.B., Olowe R., Adekanle D.A. Prevalence of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis and bacterial vaginosis among pregnant women receiving antenatal care in Southwestern Nigeria. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2014;4(Suppl. 4):193–197. DOI:10.1556/EUJMI-D-14-00027.
27. Орджоникидзе Н.В. Вульвовагинальный кандидоз в акушерской практике. *Гинекология*. 2004;6(4):189–191. [Ordzhonikidze N.V. Vulvovaginal candidiasis in obstetric practice. *Gynecology*. 2004;6(4):189–191 (in Russ.).]
28. Farr I.H.A., Kiss H., Hagmann M., Petricevic L. The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(Suppl. 4):891–895. DOI:10.1007/s00404-017-4331-y.
29. Turner S.A., Butler G. The candida pathogenic species complex. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2014;4(Suppl. 9):a019778. DOI:10.1101/cshperspect.a019778.
30. Sherry L., Kean R., McKlound E., O'Donnell L.E., Metcalfe R., Jones B.L., Ramage G. Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;10. p: AAC.01065-17. DOI: 10.1128/AAC.01065-17.
31. Spinillo A., Capuzzo E., Gulminetti R., Marone P., Colonna L., Piazza G. Prevalence of and risk factors for fungal vaginitis caused by non-albicans species. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;176:138–141.
32. Mårdh P.A., Wågström J., Landgren M., Holmén J. Use of antifungals for the treatment of genital infections of *Candida*, acquired as over-the-counter products or by prescription: I. Analysis of a unique database. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2004;12(Suppl. 2):91–97.
33. Murciano C., Moyes D.L., Runglall M., Tobouti P., Islam A., Hoyer L.L. et al. Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions. *PLoS One*. 2012; 7:e33362.
34. Sardi J.C.O., Scorzoni L., Bernardi T., Fusco-Almeida A.M., Giannini M.J.S. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *Journal of Medical Microbiology*. 2013;62(Suppl. 1):10–24. DOI:10.1099/jmm.0.045054-0.
35. Silva S., Negri M., Henriques M., Oliveira R., Williams D.W., Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 2012;36(Suppl.2):288–305. DOI:10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
36. Nobile C.J., Johnson A.D. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annual Review of Microbiology*. 2015;69:71–92. DOI: 10.1146/annurev-micro-091014-104330.
37. Hong E., Dixit S., Fidel P.L., Bradford J., Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2014;18:31–38. DOI:10.1097/LGT.0b013e318287aced.
38. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1048 с. [Gynecology: national leadership / ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, I.B. Manukhin, V.E. Radzinsky. 2nd ed., Revised. and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 1048 p. (in Russ.).]
39. Jindal N., Gill P., Aggarwal A. An epidemiological study of vulvovaginal candidiasis in women of childbearing age. *The Indian Journal of Medical Microbiology*. 2007;25:175–176.
40. Урогенитальный кандидоз. Клинические рекомендации. РОДВиК, РОАГ, Утв. МЗ РФ 2016. М., 2016. 22 с. [Urogenital candidiasis. Clinical recommendations. RODViK, ROAG, Utl. Ministry of Health of the Russian Federation 2016. M., 2016. 22 c. (in Russ.).]
41. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *The MMWR Recommendations and Reports*. 2015;64(RR3):1–137.
42. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., ed Jensen J.S. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. 2018. 17 p. *The International Journal of STD and AIDS*. 2011;22(Suppl. 8):421–429. DOI: 10.1258/ijisa.2011.011012.
43. O-Prasertsawat P., Bourlert A. Comparative study of fluconazole and clotrimazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Sexually transmitted diseases*. 1995;22(Suppl. 4):228–230.
44. Stein G.E., Christensen S., Mummaw N. Comparative study of fluconazole and clotrimazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *DICP*. 1991;25 (Suppl. 6):582–585.
45. Brown D., Henzl M.R., Kaufman R.H. Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. New, single-dose vaginal cream formulation vs. seven-day treatment with miconazole nitrate. *Gynazole 1 Study Group. The Journal of Reproductive Medicine*. 1999;44(Suppl. 11):933–938.
46. Owen M.K., Clenney T.L. Management of vaginitis. *American Family Physician*. 2004;1;70(Suppl. 11):2125–2132.
47. Zhou X., Li T., Fan S., Zhu Y., Liu X., Guo X., Liang Y. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*. 2016;59:419–428. DOI:10.1111/myc.
48. Sekhvat L., Tabatabaai A., Tezerjani F.Z. Oral fluconazole 150 mg single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis. *The Journal of Infection and Public Health*. 2011;4:195–199.
49. WHO. Model List of Essential Medicines. 20th List (March 2017). Available from: <http://www.who.int/>.
50. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год. Утвержден распоряжением правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 г. № 2885-р. Доступно: <http://static.government.ru/>.
- [List of essential medicines for medical use for 2017. Approved by the Decree of the Government of the Russian Federation of 28 December 2016 No. 2885-r. Available from: <http://static.government.ru/>. (in Russ.).]
51. FDA. Drug Approval Package. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/>.
52. Fong I.W., Bannatyne R.M., Wong P. Lack of in vitro resistance of *Candida albicans* to ketoconazole, itraconazole and clotrimazole in women treated for recurrent vaginal candidiasis. *Genitourinary medicine*. 1993;69:44–46.
53. Mohamadi J., Motaghi M., Panahi J., Havasian M.R., Delpisheh A., Azizian M., Pakzad I. Anti-fungal resistance in candida isolated from oral and diaper rash candidiasis in neonates. *Bioinformation*. 2014;10(Suppl. 11):667–670. DOI:10.6026/97320630010667.
54. Spampinato C., Leonardi D. *Candida* Infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. *BioMed Research International*. 2013;2013:204237. DOI:10.1155/2013/204237.
55. Cross E.W., Park S., Perlin D.S. Cross-Resistance of clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to over-the-counter azoles used in the treatment of vaginitis. *Microbial Drug Resistance*. 2000;6(Suppl. 2):155–161.
56. Redding S.W., Kirkpatrick W.R., Saville S., Coco B.J., White W., Fothergill A., Rinaldi M., Eng T., Patterson T.F., Lopez-Ribot J. Multiple patterns of resistance to fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal candidiasis receiving head and neck radiation. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(Suppl. 2):619–622.
57. Vazquez J.A., Peng G., Sabel J.O., Steele-Moore L., Schuman P., Holloway W., Neaton J.D. Evolution of antifungal susceptibility among *Candida* species isolates recovered from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(Suppl. 7): 1069–1075.
58. Safdar A., van Rhee F., Henslee-Downey J.P., Singhal S., Mehta J. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome. *Bone Marrow Transplantation*. 2001;28 (Suppl. 9):873–878.
59. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. 257 p. Available from: <http://www.who.int/>.
60. Рахматулина М.Р., Цой Е.Г. Современные показатели резистентности грибов рода кандиды к антимикотическим препаратам. *Фарматека. Дерматология. Спец. вып.* 2017;4(17):22–25. [Rakhmatulina M.R., Tsoi E.G. Current indicators of resistance of fungi of the genus *Candida* to antimycotic drugs. *Pharmatec. Dermatology. Specialist*. no. 2017;4(17):22–25 (in Russ.).]
61. Buch A., Christensen E.S. Treatment of vaginal candidosis with natamycin and effect of treating the partner at the same time. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1982;61(Suppl. 5):393–396.
62. Fong I.W. The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis. *Genitourinary medicine*. 1992;68(Suppl. 6):374–377.
63. Wong M. Possible treatment options for recurrent yeast vaginal yeast infections. *International Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*. 2016;3(Suppl. 3):00054. DOI: 10.15406/ ppij.2016.03.00056.

64. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M., Mei L., Chen H., Wang X., Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Systematic Review*. 2017;(11):CD010496. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
65. Хрянин А.А., Решетников О.В. Фентиконазол в лечении вульвовагинального кандидоза (эффективность и комплаентность). *Успехи медицинской микологии*. 2013;11:89–92. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Fenticonazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis (efficacy and compliance). *Success of medical mycology*. 2013;11: 89–92 (in Russ.).]
66. Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Дуб Н.В., Меньшикова Н.С. Опыт применения ломексина в лечении больных с острым вульвовагинальным кандидозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;4:76–80. [Logutova L.S., Zarochentseva N.V., Dub N.V., Menshikova N.S. Experience of lomecin in the treatment of patients with acute vulvovaginal candidiasis. *The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2012;4:76–80 (in Russ.).]
67. Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф., Истомина Н.С., Саакян К.Г. Сертаконазол (Залаин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013;2:2636–2639. [Voznesenskaya N.V., Kharitonov V.M., Burganova R.F., Istomina N.S., Saakyan K.G. Sertaconazole (Zalain) in the treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2013;2:2636–2639 (in Russ.).]
68. Дикке Г.Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение. *Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология*. 2018;6(150):25–28. [Dicke G.B. Pathological discharge from the vagina: diagnosis and treatment. *Doktor.ru. Gynecology. Endocrinology*. 2018; 6(150):25–28 (in Russ.).]
69. Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Ткаченко Л.В. Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2015;11:121–125. [Rogovskaya S.I., Bebneva T.N., Tkachenko L.V. Possibilities of local forms of antifungal agents in the treatment of genital candidiasis. *Obstetrics and gynecology*. 2015;11:121–125 (in Russ.).]
70. Буданов В.П. Современные подходы к лечению и профилактике генитального кандидоза. *Гинекология*. 2007;9(2):47–51. [Budanov V.P. Modern approaches to the treatment and prevention of genital candidiasis. *Gynecology*. 2007;9(2):47–51 (in Russ.).]
71. Додова Е.Г., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Бородин Е.А. Комплексное лечение воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2015;6:129–135. [Dodova E.G., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Borodina E.A. Complex treatment of inflammatory diseases of the lower genital tract in women. *Obstetrics and gynecology*. 2015;6:129–135 (in Russ.).]
72. King C.T., Rogers P.D., Cleary J.D., Chapman SW Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1151–1160.
73. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Применение натамицина в терапии смешанной вагинальной инфекции у женщин в I триместре беременности. *Пробл Мед Микол* 2003; 5(2):1213–1214. [Prilepskaya V. N., Bayramova G. R. Application of natamycin in the treatment mixed vaginal infection in women in the I trimester of pregnancy. *Probl Ved Mikol* 2003; 5(2):1213–1214 (in Russ.).]
74. Czeiel A.E., Toth M., Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology*. 1999;10:437–440.
75. Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Systematic review*. 2001;(4):CD000225. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
76. Paszkowski T. Effectiveness of the three-day course of natamycin for acute episodes of uncomplicated vaginal candidiasis. *Przegląd Menopauzalny*. 2009;3:137–142.
77. Haram K., Digranes A. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy treated with clotrimazole. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1978;57 (Suppl. 5):453–455.
78. Roberts C., Algert C., Morris J., Rickard K. Treating vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Review*. 2015;4:31. [Published online 2015 Mar 21]. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/>. DOI:10.1186/s13643-015-0018-2.
79. Sangkomkamhang U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Systematic Review*. 2015;1(2):CD006178. [Published online 2015 February 1]. Available from: <https://www.cochrane.org/>. DOI:10.1002/14651858.CD006178.
80. Mendling W., Brasch J., Cornely O.A. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*. 2015; 58(Suppl.1):1–15. DOI:10.1111/myc.12292.
81. UNDP/UNFPA/WHO/World Bank. Bero L.A. Review of Application of Clotrimazole for topical or intravaginal use in vulvovaginal candidiasis. 2005. 3 p. [Published online 2005 February 15]. Available from: <http://archives.who.int/>.
82. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология*. 2015. *Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. М., 2016. 768 с. [Russian society of dermatovenerologists and cosmetologists. *Federal clinical guidelines. Dermatovenerology* 2015. *Skin disease. Sexually transmitted infections*. Moscow. 2016. 768 PP. (in Russ.).]

Сведения об авторах: ^{1,2}Бибнева Тамара Николаевна — врач гинеколог-эндокринолог; к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института; ²Дикке Галина Борисовна — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института. ¹ФГБУНМИЦ эндокринологии Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. ²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. **Контактная информация:** Бибнева Тамара Николаевна, e-mail: bebn@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 13.07.2018.**

About the authors: ^{1,2}Bebneva Tamara N. — doctor gynecologist - endocrinologist; PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced Training for Medical Professionals of the Medical Institute. ²Dikke Galina B. — DM, associate professor, professor of the obstetrics, gynecology and reproductive medicine department of the Faculty of Advanced Training for Medical Professionals of the Medical Institute. ¹National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia. 11, Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117198, Russian Federation. ²RUDN University. 21, building 3, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation. **Contact information:** Bebneva Tamara Nikolaevna, e-mail: bebn@mail.ru. **Financial Disclosure:** none of the authors has financial interest in the materials or methods presented. There is no conflict of interest. **Received 13.07.2018.**