Лечение вульвовагинального кандидоза в программах подготовки к экстракорпоральному оплодотворению

А.Ю. Романов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1821-8684>, romanov1553@yandex.ru

А.Г. Сыркашева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7150-2230>, a_syrkasheva@oparina4.ru

И.В. Кузнецова², <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Высшая медицинская школа; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3а, стр. 2, оф. 410

Резюме

Вульвовагинальный кандидоз (ВБК) считается второй по частоте причиной вагинита после бактериального вагиноза. Около трех четвертей женщин репродуктивного возраста имеют в анамнезе как минимум один эпизод ВБК, а примерно половина – два или более эпизода. *Candida albicans* обуславливает развитие от 85 до 90% случаев ВБК. Клинически выделяют неосложненные и осложненные формы ВБК. Неосложненные случаи – это спорадические эпизоды, вызванные *C. albicans*, протекающие в легкой форме. Осложненные случаи – вызванные другими видами *Candida*, протекающие в тяжелой форме, развивающиеся во время беременности или связанные с другими заболеваниями, такими как сахарный диабет, или иммуносупрессивными состояниями. Рецидивирующий ВБК также является формой осложненной инфекции и определяется как четыре и более эпизода ВБК в год. Терапевтические схемы должны зависеть от формы ВБК. Кратковременная местная терапия или прием однократной дозы препарата для перорального применения эффективны для лечения 90% неосложненных случаев. Осложненные формы ВБК требуют более длительного лечения. Пероральный прием флуконазола можно назначать трижды с перерывом в 72 ч. Терапия местными азолами также допускает однократные схемы приема. Так, сертаконазол в форме суппозитория применяют однократно интравагинально. Данные о применении пробиотиков в лечении ВБК на сегодняшний день достаточно противоречивы и неоднородны. Лечение ВБК во время беременности, особенно в первом триместре, может сопровождаться неблагоприятными перинатальными исходами. При этом во время беременности ВБК может иметь более тяжелое течение, особенно во второй половине. Кроме того, риск горизонтальной передачи *Candida* новорожденному ребенку составляет около 50%. Таким образом, выявление и лечение ВБК являются одной из важных задач при планировании беременности, включая подготовку к программам вспомогательных репродуктивных технологий. Терапевтические подходы должны соответствовать форме ВБК и частоте его рецидивирования.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, *Candida albicans*, сертаконазол

Для цитирования: Романов А.Ю., Сыркашева А.Г., Кузнецова И.В. Лечение вульвовагинального кандидоза в программах подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. *Медицинский совет*. 2021;(13):77–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-77-83>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of vulvovaginal candidiasis in preparation programs for *in vitro* fertilization

Andrey Yu. Romanov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1821-8684>, romanov1553@yandex.ru

Anastasiya G. Syrkasheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7150-2230>, a_syrkasheva@oparina4.ru

Irina V. Kuznetsova², <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Higher Medical School; Office 410, 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia

Abstract

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is considered as the second most common cause of vaginitis after bacterial vaginosis. About three quarters of women of reproductive age have a history of at least one episode of VVC, and about a half of women have two or more episodes. *Candida albicans* is responsible for 85% to 90% of vulvovaginal candidiasis. There are uncomplicated and complicated forms of VVC. Uncomplicated forms are not severe cases caused by *C. albicans*. Complicated forms are cases caused by other *Candida* species, severe cases, cases that develop during pregnancy or associated with other diseases such as diabetes mellitus or immunosuppressive conditions. Recurrent cases are also complicated ones. Therapeutic schemes should depend on the form of the VVC. Short-term topical therapy or a single oral dose are effective in 90% of uncomplicated cases. Complicated forms of VVC require longer treatment. Oral fluconazole can be administered three times with a break of 72 hours. Topical azoles can be administered daily for at least 1 week.

So, sertaconazole in the form of suppositories is used once intravaginally. The data on the use of probiotics in the treatment of VVC today are contradictory and heterogeneous. Treatment of VVC during pregnancy, especially in the first trimester, may be associated with adverse perinatal outcomes. On the other hand, during pregnancy, VVC can be more severe than in non-pregnant women, especially in the second half of pregnancy. In addition, the risk of transmission to a newborn is about 50%. Thus, the identification and treatment of VVC is one of the important tasks in pregnancy planning, including assisted reproduction.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, pregnancy, assisted reproduction, *Candida albicans*, sertaconazole

For citation: Romanov A.Yu., Syrkasheva A.G., Kuznetsova I.V. Treatment of vulvovaginal candidiasis in preparation programs for *in vitro* fertilization. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):77–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-77-83>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиом женских половых путей может претерпевать изменения во время беременности из-за метаболических, эндокринных и иммунных изменений. Эти дисбиотические состояния могут способствовать развитию инфекций, которые приводят к хроническим воспалительным состояниям и ассоциируются с неблагоприятными исходами для матери и новорожденного. Вагинальные инфекции часто протекают малосимптомно, игнорируются и остаются без лечения. Вульвовагинальный кандидоз (ВВК), бактериальный вагиноз (БВ) и трихомонадный вагинит (ТВ) являются наиболее распространенными вагинальными инфекциями, в т. ч. у беременных [1–4].

Лечение ВВК во время беременности, особенно в первом триместре, может сопровождаться неблагоприятными перинатальными исходами [5, 6]. Так, в исследовании Z. Zhang et al. (2019) было показано, что пероральное применение высоких доз флуконазола в первом триместре беременности связано с повышенным риском врожденных пороков развития (отношение шансов (ОШ) = 1,19, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,01–1,4, $p = 0,039$). Воздействие флуконазола увеличивало риск развития пороков сердца, дефектов межпредсердной перегородки и тетрады Фалло. Кроме того, прием флуконазола был достоверно связан с риском самопроизвольного аборта (ОШ = 1,99, 95% ДИ 1,38–2,88, $p < 0,001$) [5]. При этом ВВК во время беременности может иметь тяжелое течение, особенно во второй половине [7].

Риск горизонтальной передачи *Candida* новорожденному ребенку составляет около 50% [8]. Обычно *Candida* поражает кожу и слизистые оболочки ребенка, но кандидоз может стать системным у новорожденных с низкой массой тела или ослабленным иммунитетом [7, 9].

Учитывая все вышеперечисленное, диагностика и терапия ВВК являются важной задачей при планировании беременности, в т. ч. с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Поэтому при подготовке к программе ВРТ для определения относительных и абсолютных противопоказаний к применению ВРТ мужчине и женщине проводится в числе прочего микробиологическое исследование отделяемого влагалища и уретры на предмет обнаружения дисбиотических процессов и вагинальных инфекций.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

ВВК считается второй по частоте причиной вагинита после БВ [10, 11]. Около трех четвертей женщин репродуктивного возраста имеют в анамнезе как минимум один эпизод ВВК, а примерно половина – два или более эпизода [12]. *Candida albicans* обуславливает развитие от 85 до 90% случаев ВВК [11, 13]. Различные виды рода *Candida* широко распространены в природе и встречаются у людей, домашних и диких животных, а также в различных средах, включая госпитальные. Они относятся к нормальной флоре человека и могут колонизировать слизистые оболочки половых, мочевых, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, а также ротовую полость, ногти и кожу. Однако также они могут развиваться как условно-патогенные микроорганизмы и меняться от безвредных к патогенным при изменении условий организма-хозяина, в частности при изменениях влажностной среды [14]. Бессимптомное носительство *Candida spp.* не считается заболеванием. Оно обнаруживается примерно у одной трети женщин при однократном обследовании и у 70% женщин – в течение одного года наблюдения [15].

Ежегодно ВВК поражает миллионы женщин, поэтому может по праву считаться важной проблемой общественного здравоохранения. ВВК не связан со смертностью, но заболевание существенно снижает качество жизни, вызывая боль, сильный дискомфорт, изменение самооценки, беспокойство, ухудшает работоспособность и вмешивается в сексуальные отношения [16]. ВВК также связан со значительными прямыми и косвенными экономическими издержками [17] и повышенной восприимчивостью к инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [18]. Следовательно, профилактика, ранняя диагностика и своевременное лечение ВВК, особенно в группах риска, необходимы для предотвращения осложнений [19, 20].

У здоровых женщин ВВК может развиваться спорадически, однако эту инфекцию часто связывают с наличием факторов, которые нарушают среду влагалища, способствуя развитию ВВК. Предполагаемые факторы риска включают беременность, гормональную терапию эстроген-прогестагенными препаратами, неконтролируемый сахарный диабет, иммуносупрессию, использование антибиотиков и глюкокортикоидов, а также генетическую

предрасположенность [16]. К факторам поведенческого риска ВВК относятся использование комбинированных оральных контрацептивов, внутриматочной спирали, спермицидов и презервативов, а также некоторые сексуальные, гигиенические привычки и привычки в одежде [16, 19, 21].

Клинически выделяют неосложненные и осложненные формы ВВК. Неосложненные случаи – это спорадические эпизоды, вызванные *C. albicans*, протекающие в легкой форме [11]. Осложненный ВВК – это эпизоды вагинита, вызванные другими видами *Candida* (не *albicans*), случаи тяжелого вагинита, ВВК у беременных женщин, развившийся на фоне сахарного диабета или при наличии иммуносупрессии. Рецидивирующий ВВК также является формой осложненной инфекции и определяется как четыре и более эпизода ВВК в год [15, 22]. Приблизительно от 5 до 8% случаев ВВК являются рецидивирующими, а *C. glabrata* и другие виды (не *albicans*) выделяются в 10–20% случаев рецидивирующего ВВК [11, 12, 22].

К препаратам, доступным для терапии ВВК, можно отнести антимикотические средства местного действия (например, кремы, лосьоны и вагинальные суппозитории) и пероральные препараты. В неосложненных случаях препараты для местного применения позволяют достигнуть уровня микологического излечения от 75 до 90%. Пероральные азольные агенты (например, флуконазол и итраконазол) достигают сопоставимых показателей излечения, а большинство пациентов обращают внимание на удобство перорального приема [23–25]. Однако пероральные азолы чаще вызывают развитие побочных эффектов, связанных с токсичностью [26]. Кроме того, и местные, и пероральные азолы не всегда эффективны при ВВК ввиду бесконтрольного использования и развития резистентности [19, 26].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические симптомы ВВК неспецифичны и могут быть связаны с другими заболеваниями влагалища [27]. Основные симптомы – жгучая боль и зуд вульвы с дискомфортом, которые в более тяжелых случаях могут привести к дизурии и диспареунии. Также часто встречаются эритема, отек и трещины вульвы и влагалища, сопровождающиеся аномальными выделениями из влагалища, которые могут быть водянистыми, чаще творожистыми, сырыми, либо же скудными, минимальными [11, 19].

Диагноз устанавливается клинически и подтверждается микробиологическим исследованием. Микроскопия влажного вагинального мазка или мазка, окрашенного по Граму, позволяет увидеть мицелий в 50–80% случаев [28]. Кислотность влагалища при кандидозном вагините у женщин, как правило, сохраняется в физиологическом диапазоне, поэтому оценка pH не имеет диагностической ценности [15]. Если микроскопия вагинального мазка не подтверждает наличие ВВК у женщины с клиническими симптомами, следует выполнить культуральное исследование с посевом отделяемого влагалища на среду

Сабуро. При рецидивирующем течении заболевания посев на среду Сабуро обязателен, поскольку данная форма осложненного ВВК часто ассоциирована с другими видами *Candida* (не *albicans*), недоступными для визуализации при микроскопии [28]. В тех случаях, когда культуральное исследование почему-либо недоступно, а микроскопия не обнаруживает элементов дрожжевых грибов у женщины с симптомами ВВК, возможно проведение эмпирической терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

Терпевтические схемы должны зависеть от формы ВВК [11, 29]. Кратковременная местная терапия или прием однократной дозы препарата для перорального применения эффективны для лечения 90% неосложненных случаев. Неясно, какие агенты более подходят для лечения неосложненного ВВК, пероральные или местные, но ни один из них, по-видимому, не превосходит другие в достаточной степени [15, 29]. Местная терапия азоловыми антимикотиками представляет особый интерес, поскольку не обладает системными эффектами, имеет небольшое количество побочных реакций и может использоваться при беременности.

Краткосрочная терапия местными азолами продолжается в течение 3 дней, и этого обычно достаточно для купирования симптомов ВВК [28]. Такая схема применения удобна при планировании подготовительных мероприятий ВРТ, поскольку позволяет провести терапию в сжатые сроки. Доступны различные местные агенты с аналогичным действием, включая клотримазол, сертаконазол, бутаконазол и миконазол [10]. Агенты, которые используются в краткосрочных режимах, содержат более высокие дозы лекарственного препарата [28]. Местное применение азолов более эффективно, чем местное применение нистатина при лечении неосложненного ВВК [30, 31].

Данные об эффективности сертаконазола в терапии ВВК получены в ряде клинических исследований [32]. Так, в рандомизированном исследовании P. Wang et al. (2006) были продемонстрированы более высокая эффективность, приемлемость и безопасность однократного вагинального применения 500 мг сертаконазола по сравнению с трехдневным применением эконазола [33]. Согласно полученным данным, эффективность сертаконазола была статистически значимо выше, исходя из результатов мазка (100% против 72,2 на 7-й день, $p = 0,013$; 100% против 77,8 на 14-й день, $p = 0,030$) [33].

В исследовании P. Dellenbach et al. (2000) была оценена эффективность суппозиторий, содержащих 300 мг сертаконазола, в сравнении со 150 мг эконазола [34]. Однократное местное применение сертаконазола и эконазола имело схожие эффективность и безопасность, однако при использовании сертаконазола частота рецидивов через месяц после окончания лечения была достоверно ниже через месяц после получения отрицательного результата микологического исследования [34].

Крайне важными также являются отечественные исследования, проведенные с участием беременных

пациенток. Анализ результатов этих исследований показал, что сертаконазол обладает высокой эффективностью в лечении как острых, так и рецидивирующих ВВК у беременных. Были доказаны хорошая переносимость и безопасность препарата [35–37].

В сравнительном *in vitro* исследовании авторы также пришли к выводу о сопоставимой эффективности сертаконазола и таких препаратов, как флуконазол, кетоконазол, фентиконазол, клотримазол и итраконазол [38]. Авторы делают вывод, что сертаконазол является одним из наиболее эффективных препаратов в отношении дрожжей *Candida*, причем его активность против *C. glabrata* особенно важна в данном аспекте [38]. Применение сертаконазола в рамках подготовки к проведению ВРТ может иметь преимущества, поскольку препарат не обладает системными эффектами, не вступает в лекарственные взаимодействия и может применяться однократно.

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

Пробиотики – живые микроорганизмы, широко используемые в медицине на протяжении последнего столетия [39]. Исследования, оценивающие эффективность пробиотиков в предотвращении рецидивирующего ВВК, показали противоречивые результаты. Данные ряда исследований подтверждают эффективность перорального или местного назначения лактобактерий, особенно *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, *L. fermentum* RC14 и *L. acidophilus* в предотвращении рецидивирующего ВВК, тогда как другие исследования не подтвердили эффективность данного подхода [39, 40]. Обращает на себя внимание и низкая доказательность проведенных исследований. В большинстве исследований оценивалась небольшая выборка участников без группы плацебо. Кроме того, в различных испытаниях были изучены разные штаммы

пробиотиков с различной продолжительностью приема и дозировкой [11, 39].

Согласно данным метаанализа Н.У. Xie et al., по сравнению с традиционным лечением использование пробиотиков в качестве адъювантной терапии может увеличить скорость краткосрочного клинического и микологического излечения и снизить частоту рецидивов через один месяц, однако не приводит к увеличению частоты длительного клинического или микологического излечения. Использование пробиотиков не увеличивает частоту побочных эффектов лечения ВВК [41]. Сходные данные были получены в систематическом обзоре и метаанализе А. López-Moreno и М. Aguilera. Авторы обращают внимание, что как вагинальное, так и пероральное назначение пробиотиков позволяет достичь умеренной модуляции вагинального микробиома, что выражается в снижении относительной численности аномальной микробиоты и увеличении количества лактобактерий [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика ВВК так же важна, как и лечение этого состояния, особенно при планировании беременности, включая подготовку к программам ВРТ. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от формы ВВК и частоты его рецидивов.

Местное применение сертаконазола (Залаина) может иметь преимущества перед другими видами терапии, поскольку обладает эффективностью в лечении как острых, так и рецидивирующих ВВК у женщин, готовящихся к проведению ВРТ, отличается низкой частотой микологических рецидивов и действует на широкий спектр грибов рода *Candida* – одного из самых распространенных возбудителей микозов с высоким риском горизонтальной передачи плоду и акушерских осложнений.

Поступила / Received 28.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2021

Принята в печать / Accepted 16.08.2021

Список литературы

1. Bagga R., Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Front Public Health*. 2020;8:225. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00225>.
2. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Чурганова А.А., Богачева Н.А. Усовершенствованные подходы в лечении осложненного бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2018;(12):142–148. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.142-148>.
3. Кузнецова И.В., Чилова Р.А. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз. *Акушерство и гинекология*. 2018;(5):143–149. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.143-149>.
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Стрельникова Н.В., Воронова Ю.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности персонализированного подхода в лечении бактериального вагиноза и его сочетания с вульвовагинальным кандидозом. *Акушерство и гинекология*. 2020;(3):198–202. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.198-202>.
5. Zhang Z., Zhang X., Zhou Y.Y., Jiang C.M., Jiang H.Y. The Safety of Oral Fluconazole during the First Trimester of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG*. 2019;126(13):1546–1552. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15913>.
6. Боровиков И.О., Куценко И.И., Ермолаева А.С. Вульвовагинальный кандидоз во время беременности (особенности терапии в I триместре). *Акушерство и гинекология*. 2018;(5):116–121. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.116-121>.
7. Müllegger R.R., Häring N.S., Glatz M. Skin Infections in Pregnancy. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):368–377. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.009>.
8. Greenberg R.G., Benjamin D.K. Jr. Neonatal Candidiasis: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *J Infect*. 2014;69(Suppl 1):S19–S22. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.012>.
9. Skoczylas M.M., Walat A., Kordek A., Loniewska B., Rudnicki J., Maleszka R., Torbé A. Congenital Candidiasis as a Subject of Research in Medicine and Human Ecology. *Ann Parasitol*. 2014;60(3):179–189. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281815/>.
10. Spence D. Candidiasis (Vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2010;0815. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907618/>.
11. Dovnik A., Golle A., Novak D., Arko D., Takač I. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Literature. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(1):5–7. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2>.
12. Mitchell H. Vaginal Discharge – Causes, Diagnosis, and Treatment. *BMJ*. 2004;328(7451):1306–1308. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7451.1306>.
13. 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. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.159-165>.

14. Ferrer J. Vaginal Candidosis: Epidemiological and Etiological Factors. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(1 Suppl.):S21–S27. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(00\)00350-7](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00350-7).
15. Achkar J.M., Fries B.C. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):253–273. <https://doi.org/10.1128/cmr.00076-09>.
16. Sobel J.D. Vulvovaginal Candidosis. *Lancet*. 2007;369(9577):1961–1971. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60917-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60917-9).
17. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H., Gillespie B., Sobel J.D. Candida Vaginitis: Self-Reported Incidence and Associated Costs. *Sex Transm Dis*. 2000;27(4):230–235. <https://doi.org/10.1097/00007435-200004000-00009>.
18. Røttingen J.A., Cameron D.W., Garnett G.P. A Systematic Review of the Epidemiologic Interactions between Classic Sexually Transmitted Diseases and HIV: How Much Really Is Known? *Sex Transm Dis*. 2001;28(10):579–597. <https://doi.org/10.1097/00007435-200110000-00005>.
19. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal Candidiasis: Epidemiology, Microbiology and Risk Factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905–927. <https://doi.org/10.3109/1040841x.2015.1091805>.
20. Nwadiha S.I., Nwokedi E.O., Egesie J., Enejuo H. Vaginal Candidiasis and Its Risk Factors among Women Attending a Nigerian Teaching Hospital. *Niger Postgrad Med J*. 2013;20(1):20–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661205/>.
21. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., Leaman D., Nyirjesy P., Weitz M.V., Foxman B. Risk Factors for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis in Women Receiving Maintenance Antifungal Therapy: Results of a Prospective Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):644–653. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.027>.
22. Peters B.M., Yano J., Noverr M.C., Fidel P.L. Jr. Candida Vaginitis: When Opportunism Knocks, the Host Responds. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1003965. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003965>.
23. Разматулина М.Р., Тарасенко Э.Н., Большенко Н.В. Опыт применения препарата клотримазол 2%, крем, в терапии вульвовагинального кандидоза: результаты наблюдательного исследования. *Акушерство и гинекология*. 2020;(11):206–212. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.206-212>.
24. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Малышкина Д.А., Донников А.Е. Опыт применения препаратов на основе сертаконазола в лечении вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2021;(2):158–166. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.158-166>.
25. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В. Особенности течения и терапии острого вульвовагинального кандидоза с применением фентиконазола у женщин репродуктивного возраста с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2019;(11):201–208. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.201-208>.
26. Fidel P.L. Jr., Vazquez J.A., Sobel J.D. Candida glabrata: Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with Comparison to C. albicans. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):80–96. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.80>.
27. Anderson M.R., Klink K., Cohn A. Evaluation of Vaginal Complaints. *JAMA*. 2004;291(11):1368–1379. <https://doi.org/10.1001/jama.291.11.1368>.
28. Soper D.E. 18 Genitourinary Infections and Sexually Transmitted Diseases. In: Berek J.S., Novak E. *Berek and Novak's Gynecology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, pp. 557–574. Available at: <https://doctorlib.info/gynecology/berek-novak-gynecology/18.html>.
29. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Benjamin D.K. Jr, Calandra T.F., Edwards J.E. Jr et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503–535. <https://doi.org/10.1086/596757>.
30. Workowski K.A., Berman S.M. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-11):1–94. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888612/>.
31. Mendling W., Schlegelmilch R. Three-Day Combination Treatment for Vulvovaginal Candidosis with 200 mg Clotrimazol Vaginal Suppositories and Clotrimazol Cream for the Vulva is Significantly Better than Treatment with Vaginal Suppositories Alone – an Earlier, Multi-Centre, Placebo-Controlled Double Blind Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(4):355–360. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1368243>.
32. Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C., Giusiano G., Marcos-Arias C., Eraso E., Jauregizar N., Quindós G. Sertaconazole: An Antifungal Agent for the Topical Treatment of Superficial Candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(4):347–358. <https://doi.org/10.1586/eri.13.17>.
33. Wang P.H., Chao H.T., Chen C.L., Yuan C.C. Single-Dose Sertaconazole Vaginal Tablet Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *J Chin Med Assoc*. 2006;69(6):259–263. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70253-9](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70253-9).
34. Dellenbach P., Thomas J.L., Guerin V., Ochsenein E., Contet-Audonneau N. Topical Treatment of Vaginal Candidosis with Sertaconazole and Econazole Sustained-Release Suppositories. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(1 Suppl):S47–S52. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(00\)00348-9](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(00)00348-9).
35. Досанова Г.Е. Клиническая эффективность Залаина при местном лечении кандидоза у беременных. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2013;(3):75–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24193647>.
36. Занько С.Н., Шевцова В.В., Виталева И.П., Лысенко О.В., Платонова О.Л. Лечение вагинального кандидоза лекарственным средством Сертазол. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2013;(5):132–142. Режим доступа: https://rz.recipe.by/ru/?editions=2013-29-n5&group_id=item_5&article_id=line_2.
37. Луцевич К.А., Решетько О.В., Рогожина И.Е., Луцевич Н.Ф. Клиническая эффективность сертаконазола (Залаина) при местном лечении вульвовагинального кандидоза во время беременности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2013;(1):40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klinicheskaya_effektivnosty_sertakonazola_%28Zalaina%29_pri_mestnom_lechenii_vulyvovaginalnogo_kandidoza_vo_vremya_beremennosti_1/.
38. Palacín C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. In vitro Activity of Sertaconazole, Fluconazole, Ketoconazole, Fenticonazole, Clotrimazole and Itraconazole against Pathogenic Vaginal Yeast Isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001;23(2):61–64. <https://doi.org/10.1358/mf.2001.23.2.627926>.
39. Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: A Review. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):266–272. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl246>.
40. Манухин И.Б., Абашова Е.И., Бакина М.И., Герасимов А.М., Каткова Н.Ю., Мальцева Л.И. и др. Лактобактерии LCR35 для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты многоцентрового открытого неинтервенционного исследования). *Акушерство и гинекология*. 2018;(12):132–140. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.132-140>.
41. 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 Syst Rev*. 2017;11(11):CD010496. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010496.pub2>.
42. López-Moreno A., Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1461. <https://doi.org/10.3390/jcm10071461>.

References

1. Bagga R., Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Front Public Health*. 2020;8:225. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00225>.
2. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Churganova A.A., Bogacheva N.A. Improved Approaches in the Treatment of Complicated Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(12):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.142-148>.
3. Kuznetsova I.V., Chilova R.A. Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(5):143–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.143-149>.
4. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Strelnikova N.V., Voronova Yu.V. Clinical and Laboratory Evaluation of the Effectiveness of a Personified Approach to Treating Bacterial Vaginosis and Its Concurrence with Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;(3):198–202. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.3.198-202>.
5. Zhang Z., Zhang X., Zhou Y.Y., Jiang C.M., Jiang H.Y. The Safety of Oral Fluconazole during the First Trimester of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG*. 2019;126(13):1546–1552. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15913>.
6. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Ermolaeva A.S. Vulvovaginal Candidiasis during Pregnancy (Features of the Therapy in the First Trimester). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(5):116–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.116-121>.
7. Müllegger R.R., Häring N.S., Glatz M. Skin Infections in Pregnancy. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):368–377. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.009>.
8. Greenberg R.G., Benjamin D.K. Jr. Neonatal Candidiasis: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *J Infect*. 2014;69(Suppl 1):S19–S22. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.012>.
9. Skoczylas M.M., Walat A., Kordek A., Loniewska B., Rudnicki J., Maleszka R., Torbó A. Congenital Candidiasis as a Subject of Research in Medicine and Human Ecology. *Ann Parasitol*. 2014;60(3):179–189. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281815/>.
10. Spence D. Candidiasis (Vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2010;0815. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907618/>.

11. Dovnik A., Golle A., Novak D., Arko D., Takač I. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Literature. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2015;24(1):5–7. [https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2.2014;328\(7451\):1306–1308](https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2.2014;328(7451):1306–1308).
12. Mitchell H. Vaginal Discharge – Causes, Diagnosis, and Treatment. *BMJ.* 2004;328(7451):1306–1308. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7451.1306>.
13. Rakhmatulina M.R., Tarasenko E.N. The Detection Rate of fungi of the Candida Genus in Patients with Urogenital Candidiasis and an Analysis of the Indicators of Their Antimycotic Resistance over a Ten-Year Period (2010–2020). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(7):159–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.159-165>.
14. Ferrer J. Vaginal Candidosis: Epidemiological and Etiological Factors. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(1 Suppl.):S21–S27. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00350-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00350-7).
15. Achkar J.M., Fries B.C. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):253–273. <https://doi.org/10.1128/cmr.00076-09>.
16. Sobel J.D. Vulvovaginal Candidosis. *Lancet.* 2007;369(9577):1961–1971. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60917-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60917-9).
17. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H., Gillespie B., Sobel J.D. Candida Vaginitis: Self-Reported Incidence and Associated Costs. *Sex Transm Dis.* 2000;27(4):230–235. <https://doi.org/10.1097/00007435-200004000-00009>.
18. Røttingen J.A., Cameron D.W., Garnett G.P. A Systematic Review of the Epidemiologic Interactions between Classic Sexually Transmitted Diseases and HIV: How Much Really Is Known? *Sex Transm Dis.* 2001;28(10):579–597. <https://doi.org/10.1097/00007435-200110000-00005>.
19. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal Candidiasis: Epidemiology, Microbiology and Risk Factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(6):905–927. <https://doi.org/10.3109/1040841x.2015.1091805>.
20. Nwadioha S.I., Nwokedi E.O., Egesie J., Enejio H. Vaginal Candidiasis and Its Risk Factors among Women Attending a Nigerian Teaching Hospital. *Niger Postgrad Med J.* 2013;20(1):20–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661205/>.
21. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., Leaman D., Nyirjesy P., Weitz M.V., Foxman B. Risk Factors for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis in Women Receiving Maintenance Antifungal Therapy: Results of a Prospective Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):644–653. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.027>.
22. Peters B.M., Yano J., Noverr M.C., Fidel P.L. Jr. Candida Vaginitis: When Opportunism Knocks, the Host Responds. *PLoS Pathog.* 2014;10(4):e1003965. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003965>.
23. Rakhmatulina M.R., Tarasenko E.N., Bolshenko N.V. Experience with Clotrimazole 2% Cream in the Therapy of Vulvovaginal Candidiasis: Results of an Observational Study. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(11):206–212. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.206-212>.
24. Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Malysheva D.A., Donnikov A.E. Clinical Use of Drugs Containing Sertaconazole in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2021;(2):158–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.158-166>.
25. Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Misharina E.V. The Specific Features of the Course of Acute Vulvovaginal Candidiasis and Its Therapy with Fenticonazole in Reproductive-Aged Women with Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(11):201–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.11.201-208>.
26. Fidel P.L. Jr., Vazquez J.A., Sobel J.D. Candida glabrata: Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with Comparison to C. albicans. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):80–96. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.80>.
27. Anderson M.R., Klink K., Cohn A. Evaluation of Vaginal Complaints. *JAMA.* 2004;291(11):1368–1379. <https://doi.org/10.1001/jama.291.11.1368>.
28. Soper D.E. 18 Genitourinary Infections and Sexually Transmitted Diseases. In: Berek J.S., Novak E. *Berek and Novak's Gynecology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, pp. 557–574. Available at: <https://doctorlib.info/gynecology/berek-novak-gynecology/18.html>.
29. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Benjamin D.K. Jr., Calandra T.F., Edwards J.E. Jr et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):503–535. <https://doi.org/10.1086/596757>.
30. Workowski K.A., Berman S.M. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-11):1–94. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16888612/>.
31. Mendling W., Schlegelmilch R. Three-Day Combination Treatment for Vulvovaginal Candidosis with 200 mg Clotrimazol Vaginal Suppositories and Clotrimazol Cream for the Vulva is Significantly Better than Treatment with Vaginal Suppositories Alone – an Earlier, Multi-Centre, Placebo-Controlled Double Blind Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(4):355–360. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1368243>.
32. Carrillo-Muñoz A.J., Tur-Tur C., Giusiano G., Marcos-Arias C., Eraso E., Jauregizar N., Quindós G. Sertaconazole: An Antifungal Agent for the Topical Treatment of Superficial Candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(4):347–358. <https://doi.org/10.1586/eri.13.17>.
33. Wang P.H., Chao H.T., Chen C.L., Yuan C.C. Single-Dose Sertaconazole Vaginal Tablet Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. *J Chin Med Assoc.* 2006;69(6):259–263. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70253-9](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70253-9).
34. Dellenbach P., Thomas J.L., Guerin V., Ochsenbein E., Contet-Audonneau N. Topical Treatment of Vaginal Candidosis with Sertaconazole and Econazole Sustained-Release Suppositories. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(1 Suppl.):S47–S52. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00348-9](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00348-9).
35. Dosanova G.Ye. Clinical Efficacy of Zalain in the Local Treatment of Candidiasis in Pregnant Women. *Meditinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana = Medical Journal of Western Kazakhstan.* 2013;(3):75–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24193647>.
36. Zanko S.N., Shevtsova V.V., Vitalyova I.P., Lysenko O.V., Platonova O.L. Treatment of Vaginal Candidiasis Medicines Sertazol. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe.* 2013;(5):132–142. (In Russ.) Available at: https://rz.recipe.by/ru/?editions=2013-29-n5&group_id=item_5&article_id=line_2.
37. Lutsevich K.A., Reshetko O.V., Rogozhina I.E., Lutsevich N.F. Clinical Efficacy of Sertaconazole (Zalain) in the Local Treatment of Vulvovaginal Candidiasis during Pregnancy. *RMZh. Mat' i ditya = RMJ. Mother and Child.* 2013;(1):40. (In Russ.) Available at https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Klinicheskaya_effektivnost_sertakonazola_%28Zalaina%29_pri_mestnom_lechenii_vulvovaginalnogo_kandidoza_vo_vremya_beremennosti_1/.
38. Palacín C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. In vitro Activity of Sertaconazole, Fluconazole, Ketoconazole, Fenticonazole, Clotrimazole and Itraconazole against Pathogenic Vaginal Yeast Isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2001;23(2):61–64. <https://doi.org/10.1358/mf.2001.23.2.627926>.
39. Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. Probiotics for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: A Review. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):266–272. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl1246>.
40. Manukhin I.B., Abashova E.I., Bazina M.I., Gerasimov A.M., Katkova N.Yu., Maltseva L.I. et al. Lactobacteria LCR35 for Prevention of Relapse of Vulvovaginal Candidiasis: Results of the Multicenter Open Non-Interventional Study. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(12):132–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.132-140>.
41. 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 Syst Rev.* 2017;11(11):CD010496. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010496.pub2>.
42. López-Moreno A., Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(7):1461. <https://doi.org/10.3390/jcm10071461>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Романов А.Ю., Кузнецова И.В.
 Написание текста – Романов А.Ю., Кузнецова И.В., Сыркашева А.Г.
 Обзор литературы – Сыркашева А.Г., Романов А.Ю.
 Перевод на английский язык – Романов А.Ю.
 Редактирование – Кузнецова И.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey Yu. Romanov, Irina V. Kuznetsova
 Text development – Andrey Yu. Romanov, Irina V. Kuznetsova, Anastasia G. Syrkasheva
 Literature review – Anastasia G. Syrkasheva, Andrey Yu. Romanov
 Translation into English – Andrey Yu. Romanov
 Editing – Irina V. Kuznetsova

Информация об авторах:

Романов Андрей Юрьевич, аспирант, научный сотрудник отдела наукометрии департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; romanov1553@yandex.ru

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117485, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; anast.syrkasheva@gmail.com

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, Высшая медицинская школа; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3а, стр. 2, оф. 410; ms.smith.ivk@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Yu. Romanov, Postgraduate Student, Researcher of the Scientometrics Department of the Department of Organization of Scientific Activity, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; romanov1553@yandex.ru

Anastasiya G. Syrkasheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Assisted Reproductive Technologies in Infertility Treatment named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; a_syrkasheva@oparina4.ru

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Higher Medical School; Office 410, 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com