

Этиотропное лечение рецидивирующего вагинального кандидоза: выбор терапии – системная или местная

Л.А. Любасовская✉, ORCID: 0000-0002-7456-9940, e-mail: labmik@yandex.ru
 В.В. Муравьева, ORCID: 0000-0003-0383-0731, e-mail: v_muravieva@oparina4.ru
 Н.Е. Шабанова, ORCID: 0000-0001-6838-3616, e-mail: n_shabanova@oparina4.ru
 Т.В. Припутневич, ORCID: 0000-0002-4126-9730, e-mail: priput1@gmail.com

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

Резюме

Несмотря на определенную широту знаний и простоту диагностики кандидозного вагинита, существующий мониторинг этиологической структуры заболевания и многообразие лекарственных средств для лечения, проблема терапии рецидивирующих форм этой нозологии остается нерешенной.

Среди проблемных видов *non albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*) штаммы в основном имели дозозависимую чувствительность к основным антимикотикам (флуконазол, итраконазол, миконазол, кетоконазол), т. е. их эффективность *in vivo* при приеме в безопасных для человека дозах напрямую связана со способностью препарата накапливаться в слизистой оболочке, создавая необходимую концентрацию для *non albicans*. В связи с этим определение чувствительности грибов в клинической практике в настоящее время более оправданно для *non albicans*-видов.

Возможно, исследования последних лет, опровергающие предположения о патогенезе, связанном с образованием биопленок дрожжевыми грибами рода *Candida* на поверхности слизистой оболочки влагалища, позволят ближе подойти к патогенетическому обоснованию применения местной и системной этиотропной терапии.

При этом необходимо учитывать как минимум два фактора: возможность устойчивости дрожжевого гриба к применяемому антимикотическому средству, что характерно в основном для *non albicans*-видов, особенно *C. glabrata* и *C. krusei*, и инвазию псевдомицелия гриба в слизистую оболочку влагалища.

В статье рассмотрены вопросы этиотропной терапии вульво-вагинального кандидоза согласно современным медицинским данным. Даны рекомендации к применению системных и местных антимикотиков, обоснована целесообразность их раздельного и совместного применения в тех или иных клинических ситуациях.

Ключевые слова: вагинит, вульво-вагинальный кандидоз, антимикотики, флуконазол, инвазия, биопленки

Для цитирования: Любасовская Л.А., Муравьева В.В., Шабанова Н.Е., Припутневич Т.В. Этиотропное лечение рецидивирующего вагинального кандидоза: выбор терапии – системная или местная. *Медицинский совет.* 2020;(13):124–129. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-124-129.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis – systemic or topical therapy

Lyudmila A. Lyubasovskaya✉, ORCID: 0000-0002-7456-9940, e-mail: labmik@yandex.ru
 Vera V. Muravieva, ORCID: 0000-0003-0383-0731, e-mail: v_muravieva@oparina4.ru
 Natalia E. Shabanova, ORCID: 0000-0001-6838-3616, e-mail: n_shabanova@oparina4.ru
 Tatiana V. Priputnevich, ORCID: 0000-0002-4126-9730, e-mail: priput1@gmail.com

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

Abstract

Despite a certain breadth of expertise and simplicity in diagnosis of candidal vaginitis, current monitoring of the etiological disease structure and a variety of drugs for treatment, the problem of therapy for recurrent forms of this nosology is still unresolved.

Among the problematic *non albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*) species, the strains mainly had a dose-dependent sensitivity to the main antimycotics (fluconazole, itraconazole, miconazole, ketoconazole,). i.e. their efficacy *in vivo* if taken at doses safe for humans is directly associated with the ability of the drug to accumulate in the mucous membrane, creating the necessary concentration for *non albicans*. In this regard, determining sensitivity of fungi in clinical practice is currently more justified for *non albicans* species. The studies of recent years arguing against assumptions concerning pathogenesis associated with the biofilm formation by fungi of the genus *Candida* on the surface of the vaginal mucosa may allow come closer to the pathogenetic substantiation of the use of local and systemic etiotropic therapy.

In this case, at least two factors should be taken into account: the yeast fungus may be resistant to the used antimycotic agent, which is characteristic mainly of non-*albicans* species, especially *C. glabrata* and *C. krusei*, and the invasion of the fungus pseudomycelium into the vaginal mucosa.

The article discusses the issues of etiotropic therapy for vulvo-vaginal candidiasis based on the current medical data. The authors provide recommendations for the use of systemic and local antimycotics and substantiated the expediency of their separate and combined use in certain clinical situations.

Keywords: vaginitis, vaginal candidiasis, antimycotics, mycosis, fluconazole, invasion, biofilms

For citation: Lyubasovskaya L.A., Muravieva V.V., Shabanova N.E., Pripitnevich T.V. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis – systemic or topical therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):124–129. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-124-129.

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

ВВЕДЕНИЕ

Дрожжевые грибы относятся к оппортунистическим микроорганизмам слизистых оболочек человека. Обычно их ассоциируют с инфекциями, возникающими на фоне абсолютного или относительного иммунодефицита, и нарушениями колонизационной резистентности слизистых оболочек на фоне антибиотикотерапии или вторичных дисбиотических поражений при бактериальных или вирусных инфекциях. В норме первичным локусом колонизации слизистых оболочек человека дрожжевыми грибами *Candida* является слизистая оболочка ЖКТ, на поверхности и в просвете которой их споры присутствуют в норме в низких титрах. Слизистые оболочки обладают собственной колонизационной резистентностью, которая обеспечивается факторами иммунной системы организма-хозяина и проявляется наличием аутентичной микрофлоры, способной удерживать естественный баланс различных видов грибов, бактерий, вирусов, в т. ч. бактериофагов. На сегодня остаются неясными первичные механизмы, запускающие пролиферацию грибов на поверхности слизистой оболочки.

ПАТОГЕНЕЗ ВВК

Влагалищный биотоп женщины репродуктивного возраста характеризуется скудным по сравнению с толстым кишечником видовым разнообразием микроорганизмов и представлен в основной массе лактобациллами. Вульвовагинальный кандидоз (ВВК), так же как и кандидоз слизистых ЖКТ, относится к поверхностным микозам. Однако при этом ВВК является уникальной формой дисбиотических изменений, поскольку характерен для особого биотопа организма женщины, имеющего гистологические и микробиологические особенности, которые зависят от гормонального статуса женщины, определяющего циклические изменения в эпителиальных клетках слизистой влагалища (цикл созревания клеток эпителия от пораженных, базальных клеток к промежуточным и отторгающимся в просвет влагалища поверхностным клеткам происходит каждые 4–5 дней при нормальном менструальном цикле).

Частота выделения грибов в популяции женщин репродуктивного возраста увеличилась с 3–4% в 60–70-е гг. прошлого века до 17–20% в начале XXI в. [1]. Высокое содержание гликогена в эпителиальных клетках поверхностного слоя влагалища, большое количество слушен-

ных клеток многослойного плоского эпителия в просвете, кислая реакция среды за счет превалирования лактобацилл создает благоприятные условия для размножения грибов рода *Candida*. Поэтому кандидозный вагинит можно отнести к одной из самых распространенных в мире нозологических форм грибковых инфекций. Особой характеристикой этой нозологии является высокая частота рецидивирования, преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Так, по текущим оценкам распространенности ВВК и его рецидивирующих форм, используя данные интернет-опроса 2011 г. по ВВК в семи странах ($n = 7\,345$), проведенного Ipsos Health (<https://www.ipsos.com/en>), и оценкам информации о посещениях, связанных с ВВК, с помощью баз данных амбулаторно-поликлинической медицинской помощи расчетная вероятность ВВК к возрасту 50 лет широко варьировала в различных странах – от 23 до 49%, в среднем 39%, а расчетная вероятность рецидивирующего ВВК – от 14 до 28%, в среднем 23% [2]. ВВК крайне редко сопровождается диссеминацией в другие органы и ткани и не является жизнеугрожающим состоянием. Однако значительно снижает качество жизни пациенток, становясь не только медицинской, но и социальной проблемой. Механизмы патогенеза рецидивирующего ВВК до сих пор не раскрыты.

Две точки зрения рассматриваются в настоящее время как определяющие развитие рецидивирующего течения ВВК: одна – формирование биопленки с проникновением гриба в подлежащие слои слизистой влагалища, другая – развитие устойчивости к антимикотику у гриба-возбудителя.

Что касается первой гипотезы, то с открытием существования микроорганизмов в форме биопленок эти знания были экстраполированы на патогенез ВВК – считалось, что рецидивы связаны с образованием биопленки на поверхности пристеночного и слушенного эпителия, однако известно, что бластоконидии и псевдогифы *Candida* способны разрушать вагинальный эпителий путем прямой инвазии [3]. При исследовании биоптатов вагинальной слизистой оболочки в исследовании А. Свидзинского [4] все грибковые клетки, обнаруженные при изучении тканевых биоптатов, были в основном инвазивными, при этом различные гифы проникали более или менее глубоко в эпителиальную поверхность биоптата, что продемонстрировано авторами многих микрофотографий. Иногда единичные грибковые клетки или бластоспоры можно было увидеть в слизи, покрыва-

ющей биоптаты, однако грибковая биопленка, встроенная в его собственный внеклеточный матрикс, никогда не наблюдалась. Грибковая инфильтрация всегда сопровождалась коинвазией бактериальных компонентов. Бактерии были либо равномерно распределены по глубине грибковой инвазии (типично для *Gardnerella* и некоторых лактобацилл), либо концентрировались на переднем крае грибковой инвазии. Коинвазивные бактерии были полимикробными и представляли широкий спектр вагинальной микрофлоры. Наиболее часто встречались *Lactobacillus*, *Gardnerella* и *Atopobium*. Таким образом, авторы считают, что главный механизм рецидивов ВВК состоит в инвазии гифов гриба в глубокие слои влажного эпителия.

Вторая гипотеза о значении в развитии рецидивирующих форм ВВК механизмов формирования устойчивых вариантов грибов к этиотропным препаратам на фоне длительной терапии широко распространена в медицинской практике. Здесь сразу следует обратить внимание на два существенных обстоятельства. Резистентность у грибов не развивается столь же быстро, как у бактерий, поскольку грибы – эукариоты, в отличие от прокариотов – бактерий, имеют не одну ДНК, а диплоидный набор хромосом. Грибы не имеют внехромосомных мигрирующих генетических элементов. Закрепиться они могут после двойной однонаправленной мутации, что случается редко. И кроме того, грибы не могут передавать горизонтально гены резистентности. С другой стороны, приходится учитывать расширение этиологического спектра грибов в последнее десятилетие, когда на фоне использования препаратов, к которым чувствителен вид *Candida albicans* – основной возбудитель ВВК, все чаще стали появляться грибы видов *non albicans*, которые или природно устойчивы, или обладают меньшей чувствительностью в сравнении с *C. albicans* к имеющимся в практике антимикотикам. Перечисленные положения обосновывают особую значимость микробиологического исследования вагинального отделяемого у пациенток для определения этиологии ВВК и чувствительности выделенных изолятов к антимикотикам. Этиологическая диагностика в современных условиях относительно проста (культуральная диагностика, ПЦР и другие генетические методики), однако с оговоркой, что эта диагностика ВВК построена на обнаружении планктонных форм дрожжевых клеток в просветном вагинальном содержимом, а степень вовлеченности базальных и нижележащих слоев слизистой оболочки остается неизвестной. Высокая частота рецидивов ВВК заставляет подозревать первичной причиной выраженности и длительности воспалительного процесса степень инвазии в базальный и парабазальный слои слизистой влагалища. Что касается определения чувствительности грибов к антимикотикам, то оно не всегда возможно из-за отсутствия для многих препаратов и видов *non-albicans* т. н. критериев интерпретации или *clinical breakpoints*.

Наиболее значимыми в амбулаторной практике антимикотиками на сегодня являются следующие группы препаратов:

1. Азолы:

- Производные триазола (флуконазол, итраконазол).
- Производные имидазола I поколения (клотримазол, миконазол, изоконазол); II поколения (эконазол, тиоконазол, буконазол); III поколения (кетоназол, оксиконазол, сулконазол).

2. Полиеновые антибиотики: тетраены (натамицин), гаптены (нистатин, леворин).

Как известно, для успеха терапии важна не концентрация препарата, подавляющая рост микроорганизма *in vitro*, а то, как этот показатель соотносится с концентрациями, достижимыми в крови человека, а именно насколько эта концентрация отражает тот уровень противомикробной активности, который достижим в организме человека без опасения получить токсический эффект [5]. Тяжелый и дорогостоящий процесс определения *breakpoint* требует усилий многих исследователей и, по существу, определяет клинические критерии интерпретации чувствительности микроорганизмов к антимикробным агентам. В Европе и США эти вопросы находятся в компетенции специализированных институтов: Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST) и Института клинико-лабораторных стандартов США (CLSI). В России такой организации нет, поэтому в настоящее время мы используем переведенные сотрудниками НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) Европейские критерии EUCAST, в последней версии которых из антимикотиков для лечения ВВК критерии интерпретации минимальной подавляющей концентрации (МПК) имеются только для флуконазола и итраконазола [6]¹. На сегодня оригинальный флуконазол (Дифлюкан) является наиболее изученным с точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики антимикотиком. Используемые в отечественной медицинской практике коммерческие тест-системы, в которых предусмотрено определение чувствительности для миконазола, кетоназола, основаны только на исследованиях *in vitro*, проведенных в 1996 г. в Институте Пастера (Париж). По сей день отсутствуют международные рекомендации, поэтому выбранные в тест-системе точки МПК являются компромиссом и не основаны на соответствии между результатами, полученными *in vitro*, и их клинической актуальностью, о чем в инструкции имеются указания [7, 8]. Для клотримазола, нистатина, натамицина таких критериев нет совсем.

Поэтому в обычной медицинской практике принято руководствоваться принципами, основанными на проведенных клинических исследованиях. По данным мировой и отечественной литературы, в этиологической структуре ВВК преобладает вид *C. albicans* – 83,7–87,9%, виды *non albicans* – 12,1–16,3% без выраженной тенденции к росту или снижению [1, 9]. По результатам 11-летнего мониторинга устойчивости возбудителей ВВК к антимикотикам (с 1997 по 2007 г.) более 90% грибов *C. albicans* и *C. parapsilosis* чувствительны к имидазо-

¹ European Committee on Antimicrobial Susceptibility, Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents. Testing Version 10.0, valid from 2020-02-04.

лам и триазолам (на основании интерпретации уровней МПК вышеуказанных коммерческих тест-систем). Среди проблемных видов *non albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*) штаммы в основном имели дозозависимую чувствительность к основным антимикотикам (флуконазол, итраконазол, миконазол, кетоконазол), т. е. их эффективность *in vivo* при приеме в безопасных для человека дозах напрямую связана со способностью препарата накапливаться в слизистой оболочке, создавая концентрацию для *non albicans*, превышающую МПК. В связи с этим определение чувствительности грибов в клинической практике в настоящее время более оправданно для *non albicans*-видов [1].

Способ введения каждого из вышеперечисленных препаратов определяется его фармакокинетическими характеристиками и безопасностью. Максимальной биодоступностью при пероральном приеме обладают оригинальный флуконазол (более 80%), чуть меньшей – кетоконазол и итраконазол (70–75%), плохо абсорбируются миконазол (25%) и практически не всасываются из ЖКТ полиеновые антибиотики (нистатин, натамицин). Натамицин и нистатин используют только перорально или интравагинально, при этом стоит помнить, что они оказывают свой эффект только в локусе применения и при пероральном приеме в слизистой оболочке влагалища эти препараты отсутствуют. Таким образом, в клинической практике для лечения ВВК чаще всего используют для системной терапии флуконазол и итраконазол, а для местной терапии – натамицин, нистатин, эконазол, миконазол, кетоконазол и клотримазол [3, 4]. К азолам чувствительны практически все виды *Candida*, за исключением *C. krusei* и некоторых штаммов *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* [10–12]. Итраконазол является гидрофобным и более токсичным, чем флуконазол [5, 11].

С одной стороны, использование местных противогрибковых средств позволяет нередко достигнуть хорошего терапевтического эффекта без системной абсорбции за счет создания высоких концентраций препарата в просвете влагалища, с другой стороны, частые эпизоды рецидивирующего ВВК заставляют отнести к нему как к инвазивному процессу, с распространением на базальные слои эпителия влагалища, при котором требуется создать высокие концентрации антимикотика в тканях за счет перфузии лекарственного средства из кровотока. Соотношение системной и местной этиотропной терапии при лечении ВВК – всегда выбор врача при учете многих факторов, но главное при использовании антимикотиков – оценка возможных серьезных побочных эффектов терапии. Ведь грибы, как и человек, относятся к царству эукариот. Внутриклеточные метаболические пути всех эукариот стали результатом эволюции одного общего предка. Метаболизм и структурные компоненты грибов и клеток человека схожи, и попытки нарушить метаболизм грибковой клетки с помощью того или иного лекарственного средства приводят к неминуемому вмешательству и в метаболизм клеток человека, что и проявляется в побочных нежелательных явлениях. Такие полиеновые антибиотики, как нистатин и натами-

цин, обладают сродством к холестерину, человеческому аналогу эргостерола грибов, что объясняет их высокую токсичность. По этой причине нистатин и натамицин применяют только местно или перорально, поскольку при пероральном приеме нистатина и натамицина системная абсорбция происходит не более чем на 2% [9, 13]. Азолы подавляют синтез эргостерола в клетках грибов, блокируя ключевой фермент через воздействие на систему цитохромов P450, но при этом действуют на аналогичную систему цитохрома P450 в клетках организма человека, в первую очередь в печени, которая участвует в метаболизме ксенобиотиков и детоксикации. Поэтому следует помнить, что сочетание азолов с рядом антибиотиков (рифампицин, изониазид, эритромицин, кларитромицин и др.) понижает или повышает концентрацию азолов в крови и может явиться причиной их неэффективности или токсических реакций организма. Степень воздействия на систему цитохромов P450 при этом уменьшается от кетоконазола к флуконазолу (кетоконазол – итраконазол – флуконазол).

Азолы для местного применения (миконазол, клотримазол, эконазол, кетоконазол, изоконазол и др.) создают высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих пораженных слоях кожи, на слизистой оболочке влагалища. Препараты для местного применения при создании высоких концентраций в месте действия могут действовать фунгицидно в отношении некоторых грибов. Некоторые азолы, например клотримазол, повышают проницаемость клеточной мембраны грибов, но в таких концентрациях, которые достигаются только при местном применении.

При использовании местной терапии антимикотик создает неблагоприятные условия для *Candida* и может инициировать переход его в форму гифов, поэтому низкие дозы, несоблюдение интервалов дозирования для поддержания высокой МПК антимикотика, особенно местного, действующего в просвете влагалища, создают предпосылки инвазии гиф в базальные слои эпителия, что является патогенетической основой рецидивирующего ВВК. С этой точки зрения системные антимикотики являются неотъемлемой составляющей успешной терапии ВВК, поскольку терапевтические концентрации оригинального флуконазола в ткани слизистой оболочки препятствуют созданию патогенетической основы рецидива.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для эффективной этиотропной терапии рецидивирующего ВВК необходимо учитывать как минимум две причины: возможную устойчивость клеток дрожжевого гриба к применяемому лекарственному антимикотическому средству, что характерно в основном для *non albicans*-видов, особенно *C. glabrata* и *C. krusei*, и инвазию псевдомицелия гриба в слизистую оболочку влагалища. С точки зрения высокого риска уровня резистентности самого дрожжевого гриба, когда ВВК связан с *non albicans*-видами, наиболее целесо-

образным является использование местных противогрибковых препаратов, поскольку при таком способе применения нет системной абсорбции, а значит, есть возможность использовать высокие дозы препаратов без вреда для здоровья, создавая нужные концентрации в просвете влагалища. В то же время высокий риск инвазивности псевдомицелия *C. albicans* в слизистую оболочку влагалища требует высокой концентрации антимикотика в ткани слизистой влагалища, и поэтому целесообразно сочетание местного и системного этиотропного лечения в самой ткани.

На сегодня рекомендации по лечению рецидивирующего ВВК выглядят следующим образом: Дифлюкан 150 мг перорально, три дозы с интервалом 72 ч (1, 4, 7-й дни) (уровень убедительности доказательств А), или топические азоловые антимикотики 5–14 дней (уровень убедительности доказательств В), далее поддерживающая терапия (профилактика рецидивов) в течение 6 мес. Первая линия поддерживающей терапии – Дифлюкан 150 мг перорально 1 раз в неделю в течение 6 мес. (уровень убедительности доказательств А), альтернатива – топические азоловые антимикотики в течение 6 мес.

ежедневно, дважды в неделю или еженедельно в зависимости от дозы действующего вещества в препарате (уровень убедительности доказательств В) [14]. Оригинальный/референтный флуконазол 150 мг относится к препаратам выбора при системном лечении ВВК.

Стандартная схема терапии рецидивирующего ВВК оригинальным флуконазолом является наиболее целесообразной с различных точек зрения: удобства (один из немногих противогрибковых лекарственных средств, у которых пероральный прием сочетает в себе хорошую системную абсорбцию из кишечника и позволяет создать терапевтические концентрации в слизистой оболочке влагалища для воздействия на инвазивные элементы гриба), невысокой стоимости лечения (по сравнению с «новыми» азолами) и удобства применения. Особенности фармакокинетики препарата позволяют создавать терапевтические концентрации при однократном приеме 150 мг в течение 72 ч, что позволяет увеличить комплаентность (приверженность) пациентов терапии. 

Поступила / Received 15.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2020

Принята в печать / Accepted 09.09.2020

Список литературы

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Миронова Т.Г., Королева Т.Е., Любасовская Л.А., Карапетян Т.Э., Байрамова Г.Р. Генитальный кандидоз в структуре оппортунистических инфекций влагалища. Принципы лабораторной диагностики и значение мониторинга чувствительности грибов к антимикотикам. *Акушерство и гинекология*. 2009;(5):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13064215>.
2. Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017;27(9):575–582.e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010.
3. Rodriguez-Cerdeira C., Gregorio M.C., Molares-Vila A., López-Barcenas A., Fabbrocini G., Bardhi B., Sinani A. et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:110–125. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.011.
4. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.023.
5. Поляк М.С. *Основы антибиотикотерапии*. СПб.: Анатолия; 2003. 56 с.
6. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленева Е.Ю., Романов А.В. и др. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. Версия-2018-03*. М.; 2018. 206 с. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>.
7. Garrigues M.L., Mallie M., Dupont B., Bastide J.M., Carls B., Dromer F. Evaluation d'une galerie pour tester la sensibilité des levures aux antifongiques. *Colloque de la Société Française de Mycologie Médicale, Institut Pasteur*. 22–23 Novembre 1996.
8. Willinger B., Apfalter P., Hirschl A.M., Makrithathis A., Rotter M., Seibold M. Susceptibility testing of *Candida* species: comparison of NCCLS microdilution method with Fungitest. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;38(1):11–15. doi: 10.1016/S0732-8893(00)00172-3.
9. Paulitsch A., Weger W., Ginter-Hanselmayer G., Marth E., Buzina W. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses*. 2006;49(6):471–475. doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01284.x.
10. Саданов А.К., Березин В.Э., Треножникова Л.П. и др. (ред.). *Микозы человека и противогрибковые препараты*. Алматы; 2016. 315 с. Режим доступа: <http://acagor.kz:8080/xmlui/handle/123456789/100>.
11. Peyton L.R., Gallagher S., Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2015;51(12):705–718. doi: 10.1358/dot.2015.51.12.2421058.
12. Zonios D.I., Bennett J.E. Update on Azole Antifungals. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(2):198–210. doi: 10.1055/s-2008-1063858.
13. Козлов С.Н., Козлов Р.С. *Современная антимикробная химиотерапия. 3-е изд., перераб. и доп.* М.: Медицинское информационное агентство; 2017. 400 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32785761>.
14. Прилепская В.Н., Мирзабаева А.К., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р. *Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: федеральные клинические рекомендации*. М.; 2013. 50 с. Режим доступа: <http://docplayer.ru/26676497-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-diagnostika-i-lechenie-zabolevaniy-soprovozhdajushchihya-patologicheskimi-videleniyami-iz-polovoyh-putey-zhenshchin.html>.

References

1. Ankiorskaya A.S., Muravyeva V.V., Mironova T.G., Koroleva T. Ye., Lyubasovskaya L.A., Karapetyan T.E., Bairamova G.R. Genital candidiasis in the pattern of opportunistic vaginal infections. The principles of laboratory diagnosis and the value of monitoring of fungal susceptibility to antimycotics. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2009;(5):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13064215>.
2. Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017;27(9):575–582.e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010.
3. Rodriguez-Cerdeira C., Gregorio M.C., Molares-Vila A., López-Barcenas A., Fabbrocini G., Bardhi B., Sinani A. et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:110–125. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.011.
4. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.023.
5. Polyak M.S. *The basics of antibiotic therapy*. St Petersburg: Anatolia; 2003. 56 p. (In Russ.)
6. Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Eydelshteyn M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Romanov A.V. et al. *Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: clinical guidelines. Version-2018-03*. Moscow; 2018. 206 p. (In Russ.) Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>.

7. Garrigues M.L., Mallie M., Dupont B., Bastide J.M., Carls B., Dromer F. Evaluation d'une galerie pour tester la sensibilité des levures aux antifongiques. *Colloque de la Société Française de Mycologie Médicale, Institut Pasteur*. 22–23 Novembre 1996.
8. Willinger B., Apfalter P., Hirsch A.M., Makristathis A., Rotter M., Seibold M. Susceptibility testing of *Candida* species: comparison of NCCLS microdilution method with Fungitest. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;38(1):11–15. doi: 10.1016/S0732-8893(00)00172-3.
9. Paulitsch A., Weger W., Ginter-Hanselmayer G., Marth E., Buzina W. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses*. 2006;49(6):471–475. doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01284.x.
10. Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenozhnikova L.P. et al. (eds.). *Human mycoses and antifungal drugs*. Almaty; 2016. 315 p. (In Russ.) Available at: <http://acagor.kz:8080/xmlui/handle/123456789/100>.
11. Peyton L.R., Gallagher S., Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2015;51(12):705–718. doi: 10.1358/dot.2015.51.12.2421058.
12. Zonios D.I., Bennett J.E. Update on Azole Antifungals. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(2):198–210. doi: 10.1055/s-2008-1063858.
13. Kozlov S.N., Kozlov R.S. *Modern antimicrobial chemotherapy*. 3rd ed. Moscow: Medical Information Agency; 2017. 400 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32785761>.
14. Prilepskaya V.N., Mirzabaeva A.K., Kira E.F., Gomberg M.A., Apolikhina I.A., Bayramova G.R. *Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women: federal clinical guidelines*. Moscow; 2013. 50 p. (In Russ.) Available at: <http://docplayer.ru/26676497-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii-diagnostika-i-lechenie-zabolevaniy-soprovozhdayushchihsya-patologicheskimi-vydeleniyami-iz-polovyh-putey-zhenshchin.html>.

Вклад авторов

Написание текста – Любасовская Л. А., Припутневич Т.В.

Обзор литературы – Муравьева В.В, Любасовская Л. А.

Перевод на английский язык – Шабанова Н.Е.

Анализ материала – Любасовская Л.А.

Contribution of authors

Text development – Lyudmila A. Lyubasovskaya, Tatiana V. Priputnevich

Literature review – Vera V. Muravieva, Lyudmila A. Lyubasovskaya

Translation into English – Natalia E. Shabanova

Material analysis – Lyudmila A. Lyubasovskaya

Информация об авторах:

Любасовская Людмила Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии антимикробных и иммунобиологических препаратов Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: labmik@yandex.ru

Муравьева Вера Васильевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: v_muravieva@oparina4.ru

Шабанова Наталья Евгеньевна, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии антимикробных и иммунобиологических препаратов Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: n_shabanova@oparina4.ru

Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: priput1@gmail.com

Information about the authors:

Lyudmila A. Lyubasovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Head of the clinical pharmacology unit, Institute of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: labmik@yandex.ru

Vera V. Muravieva, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of laboratory of microbiology, Institute of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: v_muravieva@oparina4.ru

Natalia E. Shabanova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the clinical pharmacology unit, Institute of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: n_shabanova@oparina4.ru

Tatiana V. Priputnevich, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Institute of microbiology, clinical pharmacology and epidemiology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: priput1@gmail.com