

## Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза

**А.З. Хашукоева**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0001-7591-6281, e-mail: azk05@mail.ru  
**М.С. Сафони́на**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4252-4024, e-mail: marixie.s@gmail.com  
**Г.О. Андреасян**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1792-1469, e-mail: aznar14sep@mail.ru  
**А.И. Мясоутова**<sup>1</sup>, e-mail: myasoutova101@gmail.com  
**А.В. Оверко**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4629-9074, e-mail: arabakor@gmail.com

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, 1-я ул. Леонова, д. 16

### Резюме

Согласно данным мировой статистики, вульвовагинальный кандидоз является очень распространенным заболеванием, имеющим серьезную тенденцию к рецидивированию и хронизации, ввиду чего представляет собой принципиально значимую медико-социальную проблему, решение которой становится приоритетной задачей, стоящей перед акушерами-гинекологами. Внимание врачей должно быть акцентировано на поиске оптимальных схем лечения, удовлетворяющих всем требованиям, предъявляемым к терапевтическим подходам, внедрение которых в клиническую практику должны привести к значительному снижению частоты встречаемости заболевания в популяции и его хронизации, а также увеличению межрецидивного интервала, что непременно найдет свое отражение в улучшении качества жизни женщин. Анализ и сравнение эффективности противогрибковых препаратов, представленных на современном фармацевтическом рынке, и выбор наиболее действенного и безопасного лекарственного средства может стать залогом успеха в борьбе с широким распространением вульвовагинального кандидоза.

В статье представлены этиологические аспекты вульвовагинального кандидоза, демонстрирующие увеличение значимости *Candida non-albicans* в патогенезе заболевания, что подтверждают высокие показатели распространенности заболевания, в том числе хронических и рецидивирующих форм. Рассмотрены механизмы развития вульвовагинального кандидоза, а также диагностические методы, позволяющие наиболее адекватно оценить состояние микроценоза влагалища. Также описаны негативное влияние вульвовагинального кандидоза на течение беременности и возможные исходы как для матери, так и для плода. Особое внимание уделено способности грибов рода *Candida* формировать ассоциации микроорганизмов – биопленки, которые создают препятствие многим противогрибковым препаратам. Освещена проблема резистентности грибов рода *Candida* к ряду противогрибковых препаратов. Приведены данные уникальности состава и действия сертаконазола, а также эффективности его применения, что подтверждено исследованиями, в том числе в группе беременных пациенток. Проанализированы показатели безопасности сертаконазола и критерии приемственности.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз, биопленки, беременные, противогрибковые препараты, сертаконазол

**Для цитирования:** Хашукоева А.З., Сафони́на М.С., Андреасян Г.О., Мясоутова А.И., Оверко А.В. Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза. *Медицинский совет*. 2020;(13):138–146. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-138-146.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis

**Asiat Z. Khashukoeva**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0001-7591-6281, e-mail: azk05@mail.ru  
**Marina S. Safonina**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4252-4024, e-mail: marixie.s@gmail.com  
**Gagik O. Andreasyan**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1792-1469, e-mail: aznar14sep@mail.ru  
**Asiya I. Myasoutova**<sup>1</sup>, e-mail: myasoutova101@gmail.com  
**Alexey V. Overko**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-4629-9074, e-mail: arabakor@gmail.com

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Russian Clinical and Research Center of Gerontology; 16, 1 Leonov St., Moscow, 129226, Russia

### Abstract

According to world statistics, vulvovaginal candidiasis is a very common disease with a serious tendency to recurrence and chronicity, which makes it a fundamentally significant medical and social problem, the solution of which is becoming a priority task facing obstetricians and gynecologists. The attention of doctors should be focused on the search for optimal treatment regimens that meet all the requirements for therapeutic approaches, the introduction of which into clinical practice should lead to a significant decrease in the incidence of the disease and its chronicity in the population, and also on increase in the relapse interval, which will certainly be reflected in improving the quality of life of women. Analysis and comparison of the effectiveness of antifungal drugs on the modern pharmaceutical market, and the choice of the most effective and safe drug can be the key to success in combating the widespread prevalence of vulvovaginal candidiasis.

The article presents the etiological aspects of vulvovaginal candidiasis, demonstrating an increase in the importance of *Candida non-albicans* in the pathogenesis of the disease, which is confirmed by high rates of disease prevalence, including chronic and recurrent forms. The mechanisms of vulvovaginal candidiasis development and diagnostic methods that allow to assess the state of vaginal microocenosis most adequately are considered. The negative impact of vulvovaginal candidiasis on the course of pregnancy and possible outcomes for both the mother and the fetus are also described. Special attention is paid to the ability of fungi of the genus *Candida* to form associations of microorganisms – biofilms, which create an obstacle to many antifungal drugs. The problem of resistance of *Candida* fungi to a number of antifungal drugs is highlighted. Data on the uniqueness of the composition and action of sertaconazole and the effectiveness of its use, which is confirmed by studies, including in a group of pregnant patients, are presented. The article analyses indicators of safety of sertaconazole and criteria of continuity.

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis, biofilms, pregnant women, antifungal drugs, sertaconazole

**For citation:** Khashukoeva A.Z., Safonina M.S., Andreasyan G.O., Myasoutova A.I., Overko A.V. Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):138–146. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-138-146.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Большая распространенность вульвовагинального кандидоза (ВВК), неуклонный рост заболеваемости и сложности в выборе максимально эффективной терапии представляют для практикующих врачей серьезную проблему. Угнетающие статистические данные по частоте встречаемости нозологии у беременных, где под ударом оказываются уже не один, а двое, только усиливают обеспокоенность специалистов относительно отсутствия должного контроля за ситуацией глобального распространения ВВК, в особенности хронических и рецидивирующих форм. Поэтому перед клиницистами стоит задача – поиск оптимальной схемы лечения ВВК, которая бы отвечала наибольшему количеству параметров, предъявляемых лекарственному препарату, учет которых станет залогом успешного лечения и высокой комплаентности.

## ЭТИОЛОГИЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

В настоящее время насчитывается около 196 видов грибов рода *Candida*, из которых 27 видов являются патогенными для человека [1]. Они являются условно-патогенными факультативными аэробами, входящими в состав биотопа влагалища. Грибы рода *Candida* имеют тропность к тканям, содержащим большое количество гликогена [2]. Именно поэтому слизистая оболочка влагалища представляет собой благоприятную среду для роста и развития грибов. Лидирующие позиции среди возбудителей ВВК занимает *Candida albicans*, на долю которого, по данным разных авторов, приходится 90–95% эпизодов заболевания. Однако в последние годы все большую значимость приобретают грибы *Candida non-albicans*, к которым относят *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, встречающиеся чаще, и *C. lipolytica*, *C. rugosa*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeylanoides*, которые встречаются достаточно редко [3]. Постепенно представители *Candida non-albicans* начинают вытеснять «классического» возбудителя ВВК – *Candida albicans*, в настоящее время на их долю приходится лишь 8–20% случаев заболеваний [4].

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Частота встречаемости ВВК в популяции имеет очень большие показатели: данные проведенных исследований говорят о том, что у трех из четырех женщин хотя бы один раз в жизни был отмечен эпизод данного заболевания [5, 6], а повторное возникновение ВВК в дальнейшем выявляется у половины пациенток. Заболевание возникает в основном в репродуктивном возрасте. В период постменопаузы ВВК развивается редко, исключение составляют женщины, получающие менопаузальную гормональную терапию, которая создает благоприятные условия для колонизации эпителия влагалища грибами рода *Candida*.

В последние десятилетия особую обеспокоенность клиницистов вызывает рецидивирующий ВВК (РВВК), о котором можно говорить при возникновении 4 и более эпизодов заболевания в год [7]. Согласно данным, представленным в систематическом обзоре, проведенном в 2018 г., распространение РВВК приобретает глобальные масштабы [8]. На основе анализа заболеваемости, который проводился в 11 странах с 1985 по 2016 г., специалисты рассчитали, что ежегодно регистрируется около 138 млн случаев ВВК по всему миру. К сожалению, этот показатель имеет тенденцию к неуклонному росту: предположительно, к 2030 г. количество заболевших вырастет на 20 млн, что непременно отразится и на здоровье нации, и на экономическом положении стран. С большой распространенностью ВВК связан рост частоты рецидивирующего течения заболевания: РВВК диагностируют у 15–17% пациенток, большинство из которых входит в возрастную группу 25–35 лет [9]. К настоящему времени как причины, так и предрасполагающие факторы РВВК пока недостаточно изучены. Основным возбудителем РВВК также является *C. albicans*, однако не стоит забывать, что в 10–20% случаев заболеваний в качестве причинного фактора выступают *Candida non-albicans*, в частности *C. glabrata*. Коварность этих видов состоит в том, что они не формируют гифальные или псевдогифальные формы, в связи с чем обнаружить грибы посредством микроскопии достаточно трудно. Поэтому при диагностике заболевания рекомендуется проведе-

ние культурального исследования с одновременным определением чувствительности к противогрибковому препарату.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Кроме сложностей, связанных с ростом заболеваемости РВБК, перед врачами встает еще одна непростая проблема, обусловленная увеличением количества наблюдений осложненного течения ВВК. Данное обстоятельство исследователи связывают с изменением видового состава грибов рода *Candida*. Помимо этого, отмечается значительное снижение эффективности противогрибковых препаратов, которые ранее были широко распространены в терапии ВВК [10]. Известно, что многие виды *Candida non-albicans* имеют изначальную устойчивость к классическим терапевтическим схемам, в частности к широко применяемому флуконазолу [11]. Активации размножения грибов с последующей их колонизацией также способствуют изменения нормоценоза влагалища: установлено, что длительно существующие дисбиотические состояния способствуют хронизации процесса и развитию РВБК [12]. Известно, что только у одной трети пациенток, имеющих хроническое течение ВВК, определяется только *Candida*, у остальных заболевание развивается на фоне половых инфекций и бактериального вагиноза [13].

Основой для реализации воспалительного процесса, вызванного грибами рода *Candida*, является изменение иммунореактивности женского организма. Наибольшую роль в колонизации грибами слизистой влагалища играет снижение активности факторов именно местной защиты, проявляющееся значительным увеличением концентрации провоспалительных факторов при одновременном снижении количества противовоспалительных цитокинов на фоне половых инфекций и бактериального вагиноза [13]. Сдвиг pH в щелочную сторону, а именно выше 4,5, приводит к активации роста условно-патогенной микрофлоры, где лидирующие позиции занимает *G. vaginalis*, производящие ваголизин [14]. Это цитотоксически активный фермент, который действует на эпителий влагалища, разрушая его. Количество гликогена, содержащегося в поврежденном эпителии, не хватает для обеспечения адекватного питания лактобактерий, вследствие чего их пул уменьшается [15]. Изменения pH среды и усиленное размножение условно-патогенной микрофлоры при снижении количества лактобактерий способствуют усилению патогенности дрожжей – образуются гифальные формы клеток, за счет которых реализуется процесс инвазии в эпителий [16]. Значимое влияние на состояние влагалищного биотопа оказывают антибактериальные препараты, поскольку зачастую отсутствует коррекция биоценоза на фоне проводимой антибактериальной терапии или после ее завершения, происходит резкое снижение количества лактобациллярной микрофлоры. Конкурирующее влияние лактобацилл ослабевает, а пустующую биологическую нишу

мгновенно заполняют различные условно-патогенные микроорганизмы, в том числе и грибы, получившие и место, и необходимые условия для бурного роста [17]. Количества соединений, обладающих фунгицидной активностью, которые вырабатывают палочки Додерлейна, не хватает для защиты слизистой от массивной колонизации, в результате чего популяция грибов существенно увеличивается.

Еще одним важнейшим обстоятельством является то, что воздействие антибиотиков, равно как и других иммуносупрессирующих лекарственных средств, увеличивает способность микроорганизмов «прилипнуть» к эпителию. Данное обстоятельство должно обращать на себя пристальное внимание акушеров-гинекологов. Проводимая нерациональная и необоснованная антибиотикотерапия, к которой нередко прибегают как сами пациентки, занимающиеся самолечением, так и врачи, назначающие антибактериальные препараты без учета специфичности микроорганизмов, способствует росту заболеваемости ВВК. Кроме того, высокой адгезивной способностью обладают те грибы, которые имеют резистентность к антимикотическим препаратам. Стоит акцентировать внимание, что именно устойчивость грибов к большому количеству противогрибковых препаратов в настоящее время является актуальной проблемой. Именно поэтому терапия ВВК непременно должна быть максимально эффективной как в отношении *Candida albicans*, так и *Candida non-albicans*, в то же время необходимо помнить: чувствительность последних к современным фармакологическим противогрибковым препаратам составляет не более 45% [18].

## ДИАГНОСТИКА ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Относительно диагностики ВВК есть огромное количество немаловажных нюансов: наиболее распространенный вид диагностики ВВК – это микроскопия мазка, окрашенного по Граму. Однако, как уже говорилось, только микроскопия не может дать наиболее полного понимания состояния микроценоза влагалища. Поэтому требуется применение культурального метода. Хотя и он не может покрыть абсолютно все потребности в диагностике. В этом ключе было предложено комбинировать оба метода, так как каждый в отдельности имеет ряд преимуществ перед другим. Сочетание двух методик позволит практикующему врачу получить исчерпывающую информацию о состоянии влагалищного биотопа, одновременно с этим получив данные по чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам. Это позволит подобрать максимально эффективное этиотропное лечение, предусмотреть риски возникновения осложнений, которые могут быть опосредованы селективным действием антимикробных препаратов.

В зависимости от количества грибов в отделяемом из влагалища и сопутствующей флоры выделяют 3 формы течения кандидозной инфекции. К примеру, когда речь идет о классическом ВВК при микроскопии мазка, окрашенного по Граму, получают следующую картину: ваги-

нальный эпителий преимущественно поверхностных слоев, могут встречаться клетки промежуточного слоя и даже парабазальные клетки, что напрямую может зависеть от тяжести заболевания. При этом лейкоцитарная реакция может быть умеренной (10–15 лейкоцитов в поле зрения), и даже резко выраженной ( $\geq 30$ –50 лейкоцитов в поле зрения). Общее количество микроорганизмов классифицируют как умеренное или большое, преобладают лактобациллы, присутствуют дрожжевые клетки, фрагменты псевдомицелия с бластоспорами. При культуральном исследовании получают, что общее количество микроорганизмов не превышает 8 lg КОЕ/мл, дрожжевые грибы присутствуют в титре  $>4$  lg КОЕ/мл, а лактобациллы выявляются в титре  $>6$  lg КОЕ/мл [19].

При сочетании ВВК и бактериального вагиноза микроскопическая картина меняется: эпителий преимущественно поверхностных слоев, выявляются «ключевые» клетки, лейкоцитарную реакцию характеризуют как умеренную или выраженную, общее количество микроорганизмов массивное, реже – большое. В этом случае уже преобладают морфотипы строгих анаэробов и гарднереллы, присутствуют дрожжевые клетки и/или фрагменты псевдомицелия гриба. А лактобациллы уже либо отсутствуют, либо их виды присутствуют в следовом количестве. Культуральное исследование при таком микроскопическом результате демонстрирует массивное общее количество микроорганизмов –  $>9$  lg КОЕ/мл, однако при культивировании в аэробных условиях отмечается рост только грибов в умеренном или высоком титре (4–7 lg КОЕ/мл). Вместе с тем рост палочковой флоры либо минимален, либо отсутствует, а в самом посеве преобладают бактероиды, гарднереллы, анаэробные кокки [19].

В случае бессимптомного носительства грибов рода *Candida* при микроскопии мазка из влагалища будут получены следующие данные: эпителий – клетки поверхностных и промежуточных слоев, лейкоцитарная реакция не выражена – единичные лейкоциты в поле зрения, а общее количество микроорганизмов расценивают как умеренное или большое. При этом подавляющее большинство микробиоты составляют различные морфотипы лактобацилл, а грибы чаще всего не выявляются, а если и зафиксированы, то в крайне небольшом количестве – единичные дрожжевые клетки. При культуральном исследовании общее количество микроорганизмов не превышает 8 lg КОЕ/мл, доминируют виды лактобацилл, а рост грибов незначительный ( $<4$  lg КОЕ/мл).

## ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Еще одним крайне важным аспектом в решении проблемы ВВК является его частое появление во время беременности. До сих пор у некоторых врачей существует в корне неверное представление относительно данного заболевания у беременных. Его рассматривают как инфекцию, которая не несет в себе клинически значимой опасности, тем более что в подавляющем большинстве

случаев ВВК во время гестации имеет субклиническую форму и не сопровождается ярко выраженными клиническими симптомами. Распространенность его у беременных женщин высокая: считается, что в 1–2-м триместре беременности треть всех беременных сталкивается с ВВК, а в 3-м триместре он диагностируется уже у половины женщин, а бессимптомный ВВК регистрируется у 20% беременных [20]. Отчасти из-за широкой распространенности и субклинического течения заболевания некоторые врачи имеют неоднозначное отношение к данной нозологии в ключе некоего игнорирования. Однако всегда нужно помнить о том, что развернутая клиническая картина ВВК представляет весьма серьезную опасность как для плода, так и для беременной женщины, и лечение необходимо проводить абсолютно всем беременным с подтвержденным диагнозом ВВК вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений.

Высокая частота возникновения ВВК во время гестации обусловлена гормональными изменениями. Физиологическая иммуносупрессия, которая возникает во время беременности под влиянием прогестерона, создает благоприятные условия для внедрения патогена [21]. Учитывая тот факт, что адекватный воспалительный ответ, выступающий в роли защиты, отсутствует, создается благоприятный фон для размножения и колонизации патогенных микроорганизмов. Помимо как такового развития ВВК, у беременных возникают состояния, нарушающие физиологическое течение гестации. Известно, что манифестное течение ВВК увеличивает частоту преждевременных родов [22], возникает риск внутриутробного инфицирования плода за счет поражения грибами влагалища и амниона с развитием впоследствии хориоамнионита. Восходящее инфицирование может привести к преждевременному разрыву плодных оболочек, что само по себе является грозным осложнением гестации, которое дополняется дальнейшим распространением инфекции и поражением плода. Многочисленные наблюдения свидетельствуют о повышении риска развития неврологических заболеваний у тех детей, чьи матери были инфицированы грибами рода *Candida*. Если внутриутробного инфицирования все же не произошло, то при прохождении плода по родовым путям матери риск развития грибкового заболевания у новорожденного возрастает в 4 раза [23]. Особенно опасно поражение грибами для недоношенных детей: помимо развития большого количества соматических заболеваний у новорожденных, которые нередко могут даже привести к инвалидизации ребенка в дальнейшем, существует угроза кандидозного сепсиса, который по своей частоте уступает только сепсису, обусловленному грамотрицательной микрофлорой.

## РОЛЬ БИОПЛЕНК В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

У грибов рода *Candida*, так же как и у многих других микроорганизмов, есть одно интересное биологическое свойство, которое, к сожалению, доставляет немало хлопот для практикующих врачей, – это способность создавать биопленки, представляющие собой своеобразное

объединение микроорганизмов, организующихся в конгломерат, способный фиксироваться на поверхности, в роли которой могут выступать слизистые оболочки человеческого тела. Об этих структурированных образованиях стало известно уже в конце прошлого века, когда посредством электронной микроскопии были обнаружены ассоциации различных инфектов, покрывающих медицинский инструментарий. Не стоит полагать, что способность образовывать биопленки типична только для патогенов. К примеру, лактобациллы, которые составляют основу влагилищного биотопа, также способны к подобной организации. Их своеобразная компановка в такое биологическое объединение существенно увеличивает шансы на собственную выживаемость, что качественно влияет на способность лактобацилл проявлять свои защитные функции в полную силу, которые состоят в поддержании необходимого уровня кислотности во влагилище, что препятствует формированию биопленок из патогенных компонентов вагинальной флоры.

Способность микроорганизмов формировать биопленки необходимо рассматривать как не что иное, как одно из проявлений приспособляемости к условиям среды, в которой осуществляется их жизнедеятельность. Доказано, что воздействовать на пул инфектов, объединившихся в биопленки, значительно труднее, чем на отдельные клетки. Это обусловлено не только тем, что биопленки создают своеобразную «стену», которую должны суметь пробить лекарственные вещества, но и тем, что внутри ассоциации существует коммуникация между микроорганизмами, которая увеличивает жизнеспособность всех организмов биопленки. Если говорить о грибах рода *Candida*, то, помимо того, что они просто могут выживать в достаточно неблагоприятных условиях, их способность создавать биопленки не страдает даже при негативной для грибов окружающей среде. Соответственно, если условия среды становятся благоприятными для колонизации грибов, то процесс образования микробных конгломератов ускоряется, а сама «стена» микробной ассоциации будет труднодоступна для противогрибковых препаратов. В составе грибковых биопленок присутствуют все формы микроорганизмов – дрожжевые, псевдогрибовые и гифовые. Благодаря наличию всех этих форм осуществляется не только фиксация колонии грибов на поверхности слизистой, но и распространение инфекционного процесса с последующей адгезией отпочковавшихся дрожжевых клеток и формирование новых микробных сообществ.

На данный момент времени более всего изучены в отношении создания биопленок *Candida albicans*. Предположительно, именно этот вид грибов создает наиболее устойчивые колонии, однако утверждать это обстоятельство пока рано ввиду того, что сегодня все большее значение в клинической практике акушера-гинеколога приобретают другие виды грибов рода *Candida*. А учитывая то, что они пока недостаточно изучены, в том числе в отношении организации колоний, нельзя утверждать, что именно *Candida albicans* имеет самую серьезную защиту против антимикотических препаратов.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Суть лечения пациенток, страдающих ВВК, должна состоять не только в полной эрадикации патогена, но и в мероприятиях, направленных на предотвращение повторного возникновения заболевания. Однако в большинстве ситуаций, связанных с ВВК, полное уничтожение возбудителя невозможно ввиду того, что *Candida* входит в состав нормальной микрофлоры, и провести полную элиминацию микроорганизма достаточно трудно [24]. Ко всему прочему многие виды грибов резистентны к большому количеству противогрибковых препаратов [3, 11]. Рост устойчивости к препаратам не всегда зависит только от индивидуальных реакций микроорганизмов. Среди пациенток невероятно широко распространено самолечение, которое во многом обусловлено сформированным недоверием к врачам, а также низкой комплаентностью к лечению. В случае РВВК терапия представляет особые сложности, поскольку добиться полного излечения не удастся, следовательно, необходимо достичь такого состояния, чтобы промежутки между рецидивами заболевания были как можно более продолжительными.

Для достижения эффективности терапии ВВК лечение должно было максимально эффективным, поэтому необходимо применять препараты, которые имеют широкий спектр противогрибкового действия, особенно в отношении *Candida non-albicans*. Препараты также должны обладать высокой активностью и биодоступностью, а для повышения приверженности к лечению противогрибковые препараты должны быть максимально удобны в применении, безопасны и доступны в финансовом отношении.

Всем перечисленным параметрам наиболее полно соответствует сертаконазол (Залаин), который обладает и фунгицидным, и фунгистатическим действием в достаточно низких концентрациях. Механизм действия сертаконазола состоит в угнетении синтеза компонента клеточной стенки эргостерола, за что отвечает азоловая группа, входящая в состав препарата. Иначе говоря, реализуется фунгистатическое действие. Бензотиофен – второй компонент сертаконазола, имея высокую липофильность и сходство с триптофаном, встраивается в плазматическую мембрану гриба и провоцирует ее разрыв. В ней образуются поры, через которые происходит выход цитоплазмы, что приводит к гибели микроорганизма. Таким образом, достигается фунгицидное действие препарата, а вероятность возникновения рецидива ВВК сводится к минимуму. Кроме того, сертаконазол предотвращает трансформацию дрожжей, в результате чего способные к инвазии формы не образуются<sup>1</sup> [25]. Сертаконазол также обладает активностью в отношении тех видов *Candida*, которые резистентны к препаратам азоловой группы [26]. В одном из исследований, в котором оценивали активность наиболее известных и применяемых противогрибковых препаратов (флуконазол,

<sup>1</sup> Залаин® (Zalain®). Официальная инструкция по применению лекарственного препарата. ГРЛС. 2017. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_28593.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28593.htm).

кетоназол, фентиконазол, клотримазол, итраконазол), сертаконазол имел наиболее высокие показатели терапевтической активности [27]. При этом спектр антимикробного действия сертаконазола не ограничивается только действием на грибы рода *Candida*. Он эффективен в терапии заболеваний кожных покровов и слизистых оболочек, вызванных другими грибами, стафилококками и стрептококками, трихомонадами и некоторыми грамотрицательными бактериями.

В последнее время предпочтение отдается препаратам для проведения локальной терапии, поскольку отсутствие системного действия значительно снижает негативное влияние на организм действующих веществ и уменьшает количество побочных эффектов<sup>2</sup>. Сертаконазол, выпускаемый в суппозиториях для интравагинального введения, создает высокую концентрацию препарата на слизистой влагалища, способствуя достижению за короткое время достаточно быстрого терапевтического эффекта, сохраняющегося после введения препарата еще несколько дней [28]. Согласно исследованиям, проведенным по изучению эффективности сертаконазола, его применение в дозе 500 мг однократно выявило положительный результат по данным микробиологического исследования в 95% наблюдений, тогда как у пациенток группы сравнения, получавших в течение трех дней эконазол, излечение наблюдалось лишь в 39%.

Количество побочных эффектов сертаконазола минимально ввиду отсутствия системной адсорбции, благодаря чему применение препарата возможно с осторожностью после 12 нед. беременности [4, 29]. Анализируя данные исследований, которые были проведены в группе беременных, можно однозначно сказать, что и у этих пациенток сертаконазол имеет высокую эффективность: в исследовании Н.В. Вознесенской и соавт. на 3-и сутки терапии более 90% женщин заявили о полном исчезновении симптомов ВВК, в группе сравнения показатель эффективности противогрибковой терапии был значительно ниже – 21,4% пациенток продолжали беспокоить симптомы ВВК [29].

В исследовании С.А. Гаспарян и соавт. на 7-е сутки клиническое и микробиологическое излечение после однократного применения наступило у 92% и 97% беременных пациенток соответственно ( $p < 0,001$  для обоих показателей). Стоит отметить, что эффект сохранялся и на 28-е сутки исследования [30].

Короткий курс (1 суппозиторий на курс) терапии Залаин делает препарат удобным для применения, что существенно влияет на желание пациенток окончательно избавиться от проблемы ВВК, поскольку кратность применения повышает комплаентность пациенток. Повторное введение суппозитория может понадобиться в случае терапии хронической формы ВВК, поскольку сертаконазол зарекомендовал себя как хорошее средство, эффективно купирующее не только мучительные симптомы РВВК, но и увеличивающее межрецидивный

интервал. Еще одно положительное свойство сертаконазола – отсутствие негативного влияния на лактобациллярную микрофлору, вследствие чего палочковые колонии остаются интактными и могут реализовывать свои защитные механизмы, направленные на восстановление и поддержание нормоценоза [31]. Сертаконазол успешно избавляет пациентку от зуда за счет повышения количества простагландина D2, благодаря чему происходит снижение выброса гистамина [32]. Также сертаконазол имеет очень высокую липофильность, что обеспечивает хорошее проникновение в кожу и ее придатки, поэтому он также эффективен при грибковом поражении кожи, которое наблюдается при осложненном течении ВВК [33].

## АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Несмотря на то что в последние годы серьезные успехи в области фармации позволили разработать препараты, имеющие высокую эффективность в терапии ВВК, нельзя игнорировать значимость адъювантной терапии, проводимой в дополнение к основным (начальным) терапевтическим методам как вспомогательные процедуры и направленной на поддержание здоровья женщины на высоком уровне. В ключе обсуждения проблемы ВВК в качестве вспомогательной терапии хорошо себя зарекомендовало косметическое средство для интимной гигиены в виде геля Залагель Интим, созданного на основе масла чайного дерева. Масло чайного дерева, входящее в состав Залагель Интим, обладает противогрибковой активностью, действуя не только на *Candida albicans*, но и оказывая антибактериальное влияние на *Gardnerella vaginalis*, что крайне значимо при условии нередкого сочетания ВВК с бактериальным вагинозом [34, 35]. Также масло чайного дерева проявляет противовирусную активность в отношении *Herpes simplex* [36]. Кроме того, эвкалиптол, входящий в состав Залагель Интим, оказывает охлаждающее воздействие на кожу и слизистые оболочки, чем достигается комфорт в интимной зоне [37]. Применение данного средства после проведения основного лечения и в качестве средства для ежедневного ухода за интимной областью помогает снизить риск возникновения заболевания. Положительное влияние масла чайного дерева особенно актуально для женщин, страдающих РВВК. Защитное действие косметического средства способствует удлинению межрецидивного интервала, а при возникновении заболевания его течение становится менее агрессивным [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сертаконазол (Залаин) показал свою высокую эффективность в терапии пациенток, страдающих той или иной формой ВВК. Были получены хорошие результаты лечения и в группе беременных женщин. К тому же данные, опубликованные после многочислен-

<sup>2</sup> Залаин® (Zalain®). Официальная инструкция по применению лекарственного препарата. ГРЛС. 2017. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_28593.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_28593.htm).

ных исследований, свидетельствуют не только о высокой эффективности препарата, но и о его безопасности, что качественно выделяет сертраконазол среди других противомикробных лекарственных средств. Короткий курс терапии делает сертраконазол привлекательным для пациентов, что значительно сказывается на их приверженности к лечению. А сочетанное применение сертраконазола со средствами адьювантной терапии, такими как Залагель

Интим, позволяет достичь максимального стойкого и длительного результата за счет удлинения межрецидивных интервалов, что имеет первостепенное значение в снижении заболеваемости женщин ВВК и улучшении качества жизни.



Поступила / Received 01.09.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2020  
Принята в печать / Accepted 17.09.2020

## Список литературы

1. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Припутневич Т.В., Чернова В.Ф. Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты в практике акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017;(4):63–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vulvovaginalnyy-kandidoz-klinicheskie-i-terapevticheskie-aspekty-v-praktike-akushera-ginekologa/viewer>.
2. Хашукова А.З., Хлынова С.А., Керчелеева С.Б. Мочеполовые инфекции у женщин: новые возможности сочетанной эффективной терапии. *Акушерство и гинекология.* 2019;(11):221–225. doi: 10.18565/aig.2019.11.221-225.
3. Abbasi Nejat Z., Farahyar S., Falahati M., Ashrafi Khozani M., Hosseini A.F., Faiazy A. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility pattern of non-albicans Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis. *Iran Biomed J.* 2017;22(1):33–41. doi: 10.22034/ibj.22.1.33.
4. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А., Байрамова Г.Р., Гомберг М.А., Минкина Г.Н. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей.* 2-е изд. М.; 2019. 56 с. Режим доступа: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf>.
5. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. *Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 72 с.
6. Rathod S.D., Buffler P.A. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Women's Health.* 2014;14(1):43. doi: 10.1186/1472-6874-14-43.
7. Хашукова А.З., Агаева З.А., Агаева М.И. Тактика снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза у женщин со сниженным иммунитетом. *Акушерство и гинекология.* 2018;(12):88–92. doi: 10.18565/aig.2018.12.88-92.
8. Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautema-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):e339–e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
9. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. *PMЖ. Мать и дитя.* 2017;25(26):1965–1970. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vulyvovaginalnyy\\_kandidoz\\_sovremenny\\_vzglyad\\_na\\_problemu\\_1](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vulyvovaginalnyy_kandidoz_sovremenny_vzglyad_na_problemu_1).
10. Vale-Silva L.A., Sanglard D. Tipping the balance both ways: drug resistance and virulence in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 2015;15(4):fov025. doi: 10.1093/femsyr/fov025.
11. Szweda P., Gucwa K., Romanowska E., Dzierż Anowska-Fangrat K., Naumiuk Ł., Brillowska-Da A. et al. Mechanisms of azole resistance among clinical isolates of *Candida glabrata* in Poland. *J Med Microbiol.* 2015;64(6):610–619. doi: 10.1099/jmm.0.000062.
12. Mills B.B. Vaginitis: Beyond the basics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):159–177. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.010.
13. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26042815>.
14. Руднева О.Д., Добрецова Т.А., Маклецова С.А.; Радзинский В.Е. (ред.). *Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям.* М.: StatusPraesens; 2013. 16 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/opublikovano-informatsionnoe-pismo>.
15. Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2020;(3):17–23. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23.
16. Gonçalves V., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo A., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(6):905–927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
17. Parolin C., Marangoni A., Laghi L., Foschi C., Nahui Palomino R.A., Calonghi N. et al. Isolation of Vaginal Lactobacilli and Characterization of Anti-Candida Activity. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131220. doi: 10.1371/journal.pone.0131220.
18. Antonopoulou S., Aoun M., Alexopoulos C.E., Baka S., Logothetis E., Kalambokas T. et al. Fenticonazole activity measured by the methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 *Candida* vulvovaginitis isolates from two European regions and annotations on the prevalent genotypes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):2181–2184. doi: 10.1128/AAC.01413-08.
19. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(1):69–76. doi: 10.24411/2303-9698-2020-11009.
20. Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;(11):18. doi: 10.1186/1471-2393-11-18.
21. Эфендиева З.Н. Сертраконазол в терапии вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019;(13):94–98. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-94-98.
22. Czeizel A.E., Fladung B., Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(2):157–163. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.02.011.
23. Pinhat E.C., Borba M.G.S., Ferreira M.L., Ferreira M.A., Fernandes R.K., Nicolaou S.K. et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(3):211–216. doi: 10.2223/JPED.2192.
24. Cauchie M., Desmet S., Lagrou K. *Candida* and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Res Microbiol.* 2017;168(9–10):802–810. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.005.
25. Selvan T., Girisha G., Vijaybhaskar, Suthakaran R. Comparative evaluation of newer topical antifungal agents in the treatment of superficial fungal infections (tinea or dermatophytic). *Int Res J Pharmy.* 2013;4(6):224–228. doi: 10.7897/2230-8407.04651.
26. Verma K., Bhat M., Baniya G.C. A comparative study of antifungal activity of topical per vaginal application of tablet sertaconazole and clotrimazole in cases of vulvovaginal candidiasis. *Int J Health Sci Res.* 2015;5(2):111–115. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Comparative-Study-of-Antifungal-Activity-of-Per-Verma-Bhat/b9c203b3ff9e02f6b820d3bbee1ffcd6cbce5c0>.
27. Palacin C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2001;23(2):61–64. doi: 10.1358/mf.2001.23.2.627926.
28. Кашеваров Д.Ф., Воронцова И.В. Местная терапия вульвовагинального кандидоза. *PMЖ. Мать и дитя.* 2014;(19):1394. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnaya\\_terapiya\\_vulyvovaginalnogo\\_kandidoza](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnaya_terapiya_vulyvovaginalnogo_kandidoza).
29. Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф., Истомина Н.С., Саакян Г.К. Сертраконазол (залаин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2013;(2):36–39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sertakonazol-zalain-v-lechenii-vulvovaginalnogo-kandidoza-u-beremennyh/viewer>.
30. Гаспарян С.А., Хажбиев А.А., Рыжков В.В. Опыт применения сертраконазола у беременных с вульвовагинальным кандидозом. *Медицинский совет.* 2019;(13):160–165. doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-160-165.
31. Palacin C., Tarragó C., Ortiz J.A. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(S1):37–46. doi: 10.1016/S0020-7292(00)00351-9.
32. Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of Prostaglandin D2 through the p38 MAPK Pathway Is Responsible for the Antipruritic Activity of Sertaconazole Nitrate. *J Invest Dermatol.* 2010;130(10):2448–2456. doi: 10.1038/jid.2010.152.
33. Хамаганова И.В. Местная терапия вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2012;(4–2):122–124. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Mestnaya-terapiya-vulvovaginalnogo-kandidoza.html>.

34. Mondello F., De Bernardis F., Girolamo A., Cassone A., Salvatore G. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis.* 2006;6:158. doi: 10.1186/1471-2334-6-158.
35. Hammer K.A., Carson C.F., Riley T.V. In vitro susceptibilities of lactobacilli and organisms associated with bacterial vaginosis to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(1):196. doi: 10.1128/AAC.43.1.196.
36. Astani A., Reichling J., Schnitzler P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Pythother Res.* 2010;24(5):673–679. doi: 10.1002/ptr.2955.
37. Carson C.F., Hammer K.A., Riley T.V. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):50–62. doi: 10.1128/CMR.19.1.50-62.2006.
38. Игнатовский А.В., Соколовский Е.В. Новые возможности в терапии патологии вульвы и влагалища. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009;58(1):56–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12807050>.

## References

1. Bayramova G.R., Baranov I.I., Pripitnevich T.V., Chernova V.F. Combined methods of bacterial vaginosis treatment in adolescents. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2017;(4):63–69. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vulvovaginalnyy-kandidoz-klinicheskie-i-terapevticheskie-aspekty-v-praktike-akushera-ginekologa/viewer>.
2. Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Kerchelaeva S.B. Genitourinary infections in women: new opportunities for effective combined therapy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(11):221–225. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.11.221-225.
3. Abbasi Nejat Z., Farahyar S., Falahati M., Ashrafi Khozani M., Hosseini A.F., Faizy A. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility pattern of non-albicans *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis. *Iran Biomed J.* 2017;22(1):33–41. doi: 10.22034/ibj.22.1.33.
4. Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A., Bayramova G.R., Gomberg M.A., Minkina G.N. et al. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by abnormal vaginal discharge.* 2<sup>nd</sup> ed. Moscow; 2019. 56 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf>.
5. Prilepskaya V.N., Bayramova G.R. *Vulvovaginal candidiasis: symptoms, diagnosis, therapy strategy.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 72 p. (In Russ.)
6. Rathod S.D., Buffler P.A. Highly-cited estimates of the cumulative incidence and recurrence of vulvovaginal candidiasis are inadequately documented. *BMC Women's Health.* 2014;14(1):43. doi: 10.1186/1472-6874-14-43.
7. Khashukoeva A.Z., Agaeva Z.A., Agaeva M.I. A strategy to reduce the recurrence rate of vaginal candidiasis in women with weakened immunity. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(12):88–92. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.12.88-92.
8. Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):e339–e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
9. Pestríkova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. Vulvovaginal candidiasis: modern look at the problem. *RMZh. Mat' i ditya = RMJ. Mother and child.* 2017;25(26):1965–1970. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vulyovaginalnyy\\_kandidoz\\_sovremennyy\\_vzglyad\\_na\\_problemu\\_1/#ixzz6Z34iLQWM](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vulyovaginalnyy_kandidoz_sovremennyy_vzglyad_na_problemu_1/#ixzz6Z34iLQWM).
10. Vale-Silva L.A., Sanglard D. Tipping the balance both ways: drug resistance and virulence in *Candida glabrata*. *FEMS Yeast Res.* 2015;15(4):fov025. doi: 10.1093/femsyr/fov025.
11. Szweda P., Guwca K., Romanowska E., Dzierż Anowska-Fangrat K., Naumiuk Ł., Brillowska-Da A. et al. Mechanisms of azole resistance among clinical isolates of *Candida glabrata* in Poland. *J Med Microbiol.* 2015;64(6):610–619. doi: 10.1099/jmm.0.000062.
12. Mills B.B. Vaginitis: Beyond the basics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):159–177. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.010.
13. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26042815>.
14. Rudneva O.D., Dobretsova T.A., Makletsova S.A.; Radzinskiy V.E. (ed.) *Relapses of bacteriosis and lactoflora: from pressing ambiguity to practical solutions.* Moscow: StatusPraesens; 2013. 16 p. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/opublikovano-informatsionnoe-pismo>.
15. Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):17–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23.
16. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo A., Silva S. Revulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(6):905–927. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
17. Parolin C., Marangoni A., Laghi L., Foschi C., Ñahui Palomino R.A., Calonghi N. et al. Isolation of Vaginal Lactobacilli and Characterization of Anti-*Candida* Activity. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131220. doi: 10.1371/journal.pone.0131220.
18. Antonopoulou S., Aoun M., Alexopoulos C.E., Baka S., Logothetis E., Kalambokas T. et al. Fenticonazole activity measured by the methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 *Candida* vulvovaginitis isolates from two European regions and annotations on the prevalent genotypes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):2181–2184. doi: 10.1128/AAC.01413-08.
19. Ankirskaya A.S., Muravieva V.V. Integral assessment of the condition of the vaginal microbiota. diagnosis of opportunistic vaginitis. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2020;8(1):69–76. (In Russ.) doi: 10.24411/2303-9698-2020-11009.
20. Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;(11):18. doi: 10.1186/1471-2393-11-18.
21. Efendieva Z.N. Sertaconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):94–98. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-94-98.
22. Czeizel A.E., Fladung B., Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(2):157–163. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.02.011.
23. Pinhat E.C., Borba M.G.S., Ferreira M.L., Ferreira M.A., Fernandes R.K., Nicolaou S.K. et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(3):211–216. doi: 10.2223/JPED.2192.
24. Cauchie M., Desmet S., Lagrou K. *Candida* and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. *Res Microbiol.* 2017;168(9–10):802–810. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.005.
25. Selvan T., Girisha G., Vijaybhaskar, Suthakaran R. Comparative evaluation of newer topical antifungal agents in the treatment of superficial fungal infections (tinea or dermatophytic). *Int Res J Pharm.* 2013;4(6):224–228. doi: 10.7897/2230-8407.04651.
26. Verma K., Bhat M., Baniya G.C. A comparative study of antifungal activity of topical per vaginal application of tablet sertaconazole and clotrimazole in cases of vulvovaginal candidiasis. *Int J Health Sci Res.* 2015;5(2):111–115. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Comparative-Study-of-Antifungal-Activity-of-Per-Verma-Bhat/b9c203b3ff9e02f6b820d3beea1ffcd6cbce5c0>.
27. Palacin C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2001;23(2):61–64. doi: 10.1358/mf.2001.23.2.627926.
28. Kashevarov D.F., Vorontsova I.V. Local therapy of vulvovaginal candidiasis. *RMZh. Mat' i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child.* 2014;(19):1394. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnaya\\_terapiya\\_vulyovaginalnogo\\_kandidoza](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mestnaya_terapiya_vulyovaginalnogo_kandidoza).
29. Voznesenskaya N.V., Kharitonov V.M., Burganova R.F., Istomina N.S., Saakyan G.K. Sertaconazol (zalain) in the treatment of vaginal candida during pregnancy. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal.* 2013;(2):36–39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sertakonazol-zalain-v-lechenii-vulvovaginalnogo-kandidoza-u-beremennyh/viewer>.
30. Gasparyan S.A., Khazhbiev A.A., Ryzhkov V.V. Experience with sertaconazole in pregnant women with vulvo-vaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(13):160–165. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-160-165.
31. Palacin C., Tarragó C., Ortiz J.A. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(S1):37–46. doi: 10.1016/S0020-7292(00)00351-9.
32. Kaur S., Sur R., Liebel F.T., Southall M.D. Induction of Prostaglandin D2 through the p38 MAPK Pathway Is Responsible for the Antipruritic Activity of Sertaconazole Nitrate. *J Invest Dermatol.* 2010;130(10):2448–2456. doi: 10.1038/jid.2010.152.
33. Khamaganova I.V. Topical therapy for vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2012;(4–2):122–124. (In Russ.)



- Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Mestnaya-terapiya-vulvovaginalnogo-kandidoza.html>.
34. Mondello F., De Bernardis F., Girolamo A., Cassone A., Salvatore G. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis.* 2006;6:158. doi: 10.1186/1471-2334-6-158.
  35. Hammer K.A., Carson C.F., Riley T.V. In vitro susceptibilities of lactobacilli and organisms associated with bacterial vaginosis to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(1):196. doi: 10.1128/AAC.43.1.196.
  36. Astani A., Reichling J., Schnitzler P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. *Pythother Res.* 2010;24(5):673–679. doi: 10.1002/ptr.2955.
  37. Carson C.F., Hammer K.A., Riley T.V. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):50–62. doi: 10.1128/CMR.19.1.50-62.2006.
  38. Ignatovsky A.V., Sokolovsky E.V. New possibilities in therapy of pathology of the vulva and the vagina. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2009;58(1):56–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12807050>.

### Вклад авторов

Концепция статьи – Хашукоева А.З., Сафонова М.С.  
 Написание текста – Хашукоева А.З., Сафонова М.С.  
 Обзор литературы – Андреасян Г.О.  
 Перевод на английский язык – Мясоутова А.И.  
 Анализ материала – Оверко А.В.

### Contribution of authors

Concept of the article – Asiat Z. Khashukoeva, Marina S. Safonina  
 Text development – Asiat Z. Khashukoeva, Marina S. Safonina  
 Literature review – Gagik O. Andreasyan  
 Translation into English – Asiya I. Myasoutova  
 Material analysis – Alexey V. Overko

### Информация об авторах:

**Хашукоева Асият Зульчиловна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: azk05@mail.ru

**Сафонова Марина Сергеевна**, студентка лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: marixie.s@gmail.com

**Андреасян Гагик Овсепович**, к.м.н., заведующий гинекологическим отделением, Российский геронтологический научно-клинический центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; e-mail: aznar14sep@mail.ru

**Мясоутова Асия Ильдатовна**, студентка лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: myasoutova101@gmail.com

**Оверко Алексей Вячеславович**, студент лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: arabakor@gmail.com

### Information about the authors:

**Asiat Z. Khashukoeva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: azk05@mail.ru

**Marina S. Safonina**, student of the General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: marixie.s@gmail.com

**Gagik O. Andreasyan**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Gynecological Department, Russian Clinical and Research Center of Gerontology of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 16, 1 Leonov St., Moscow, 129226, Russia; e-mail: aznar14sep@mail.ru

**Asiya I. Myasoutova**, student of the General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: myasoutova101@gmail.com

**Alexey V. Overko**, student of the General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: arabakor@gmail.com