

Вульвовагинальный кандидоз: эффективность терапии клотримазолом

А.Н. Мгерян, к.м.н.

Адрес для переписки: Анна Нерсесовна Мгерян, docanna@mail.ru

Для цитирования: Мгерян А.Н. Вульвовагинальный кандидоз: эффективность терапии клотримазолом // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 26. С. 36–41.
 DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-26-36-41

Вульвовагинальный кандидоз остается одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии ввиду того, что негативно влияет не только на женское здоровье, но и на течение беременности, плод и новорожденного. Своевременная терапия позволяет предотвратить такие осложнения вульвовагинального кандидоза, как преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды и амнионит. В статье приводятся результаты клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность клотримазола при вульвовагинальном кандидозе, в том числе у беременных.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, беременные, клотримазол

Вульвовагинальный кандидоз – одна из самых распространенных вагинальных инфекций [1]. По данным литературы, у 75% всех женщин хотя бы раз в жизни был диагностирован кандидоз [2]. Примерно у 50% из них регистрировалось более одного эпизода вульвовагинального кандидоза в год, а в 5–8% случаев наблюдался рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (≥ 3 эпизодов в год) [3].

Этиология и патогенез

Вульвовагинальный кандидоз вызывается грибами рода *Candida* – одноклеточными условно патогенными микроорганизмами, относящимися к классу аэробов, семейству *Cryptococcaceae*

класса несовершенных грибов *Deuteromycota*. Благоприятный для роста грибов рН должен составлять 6,0–6,5. Они могут длительно находиться и в очень кислых средах, но при этом их развитие замедляется. В качестве сапрофитов *Candida* обитают на кожных покровах и слизистых оболочках у многих практически здоровых людей. Грибы также входят в состав нормальной микрофлоры влагалища, и потому вульвовагинальный кандидоз часто протекает бессимптомно [4].

В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, среди которых в подавляющем большинстве случаев (85–90%) возбудителем кандидоза является *Candida albicans*.

Среди остальных видов клиническое значение имеют *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* [5].

В развитии вульвовагинального кандидоза различают следующие этапы: адгезия грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, инвазия в эпителий, прохождение эпителиального барьера слизистой оболочки и попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. На поверхности слизистой оболочки влагалища грибы рода *Candida* вступают во взаимодействие с различными представителями микрофлоры. Бактерии тормозят рост грибов и их прикрепление к эпителиоцитам влагалища за счет секреции специальных антифунгальных веществ и конкуренции за рецепторы на эпителиоцитах влагалища. Огромную роль при этом играют лактобациллы – они вырабатывают вещества, ингибирующие рост грибов и их прикрепление к эпителиоцитам влагалища [6]. Среди факторов риска развития вульвовагинального кандидоза можно отметить высокий уровень эстрогенов, который встречается



при беременности, ожирении, сахарном диабете, иммуносупрессивных состояниях (после химиотерапии или трансплантации органов, при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека), после бесконтрольного приема антибиотиков и длительного применения комбинированных оральных контрацептивов.

Одна из основных особенностей течения генитального кандидоза – частое сочетание с бактериальной условно патогенной флорой, обладающей высокой ферментативной и литической активностью, что создает благоприятные условия для внедрения грибов в ткани.

Выделяют следующие формы кандидозной инфекции влагалища: истинный кандидоз, при котором грибы выступают в виде моно-возбудителя (при этом наблюдаются высокая концентрация грибов и высокий титр лактобактерий одновременно), и сочетание вульвовагинального кандидоза с бактериальным вагинозом, при котором грибы участвуют в микробных ассоциациях [6, 7].

Классификация

Традиционная клиническая классификация включает в себя острый и хронический (рецидивирующий и персистирующий) урогенитальный кандидоз. По вариантам течения выделяют неосложненный и осложненный вульвовагинальный кандидоз. Неосложненная форма характеризуется низкой частотой рецидивирования, что бывает в случае единичных или редких эпизодов легкого или среднетяжелого течения (как правило, если возбудителем выступает *Candida albicans*), а также у женщин без нарушений иммунитета.

Согласно статистическим данным, у 10–20% женщин возникает осложненный вульвовагинальный кандидоз [8]:

- рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз;
- тяжелый вульвовагинальный кандидоз;
- вульвовагинальный кандидоз, обусловленный *Candida non-albicans*;

- кандидоз, развившийся на фоне декомпенсированного сахарного диабета (при высоком, плохо поддающемся лекарственному лечению уровне глюкозы в крови) или при беременности, иммуносупрессии и др.

Основные причины рецидивирующего вульвовагинального кандидоза до конца не ясны [9]. Наиболее часто он диагностируется у женщин с аутоиммунными и эндокринными заболеваниями (сахарным диабетом) и при длительном приеме антибиотиков. Не менее важную роль играет и генетика [10] – зачастую рецидивы возникают у женщин, не имеющих факторов риска развития заболевания. Так, было показано, что Pro631His – полиморфизм гена TLR2 ассоциирован с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и повышает вероятность развития рецидивирующего течения заболевания почти в три раза [11].

Вульвовагинальный кандидоз и беременность

Клинически вульвовагинальный кандидоз одинаково протекает и у беременных, и у небеременных женщин и характеризуется зудом, жжением, гиперемией, отеком тканей и выделениями из половых путей. По данным некоторых исследований, беременные женщины чаще, чем небеременные, подвержены вульвовагинальному кандидозу с выраженными клиническими симптомами [12]. В других работах, наоборот, отмечается, что бессимптомное течение вульвовагинального кандидоза в большей степени характерно для беременных [13, 14]. В 2013 г. итальянские ученые С. Leli и соавт. обследовали 344 женщины, чтобы определить, есть ли связь между беременностью и степенью колонизации *Candida* во влагалище у женщин с симптомами вульвовагинита и без таковых. Несмотря на то что была установлена высокая степень колонизации *Candida* у беременных, клиническая симптоматика у них была менее выражена по сравнению с небеременными. Пациентки были разделены на две группы – с бессимптомным течением

и выраженными клиническими проявлениями (зудом, жжением в области влагалища, выделениями из половых путей). Оказалось, что *Candida* обнаруживается у 25% женщин с клиническими проявлениями вульвовагинального кандидоза и у 22,9% женщин с бессимптомным течением заболевания. Полученные данные были схожи с результатами других исследований [14].

Высокая частота встречаемости вульвовагинального кандидоза, а также бессимптомное кандидозительство у беременных, вероятнее всего, связаны со снижением активности клеточного иммунитета, высоким уровнем эстрогенов, повышенным образованием гликогена слизистой оболочкой стенок влагалища в этот период. Высокий уровень эстрогенов способствует адгезии дрожжеподобных грибов к слизистой оболочке стенок влагалища [3]. Кроме того, эстрогены содействуют активации ферментов, например аспартил-протеиназы и фосфолипазы, которые в свою очередь повышают степень колонизации дрожжеподобными грибами [15]. Необходимо отметить, что как эстрогены, так и прогестерон значимо влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, особенно во время беременности [16–18], что в свою очередь приводит к физиологическому снижению иммунитета [19, 20] и повышенной восприимчивости к инфекционным процессам. Доказано увеличение уровня некоторых цитокинов, которые стимулируют активность фагоцитов, и снижение количества CD3- и T-лимфоцитов во время беременности [19–21].

Вульвовагинальный кандидоз негативно влияет на течение беременности и плод. В ряде работ показано, что вульвовагинальный кандидоз может привести к такому осложнению во время беременности, как преждевременное излитие околоплодных вод [15]. Кроме того, по некоторым данным, лечение *Candida* при беременности может снизить риск преждевременных родов [22].

C.L. Roberts и соавт. провели проспективное рандомизированное открытое пилотное исследование, в котором приняли участие женщины на сроке до 20 недель беременности. Были отобраны 98 беременных с бессимптомным носительством *Candida*, диагностированным культуральным методом. Женщины были разделены на две группы. Пациенткам первой группы был назначен клотримазол в виде вагинальных таблеток по 100 мг на протяжении шести дней, во второй группе терапия не проводилась. Авторы установили, что *Candida* играет существенную роль в развитии преждевременных родов – во второй группе частота преждевременных родов была выше по сравнению с первой группой (6,25 против 2,99%) [22].

Candida – крайне редкая причина хориоамнионита. Однако *Candida albicans* и *Candida glabrata* могут привести к возникновению амнионита и далее к преждевременному разрыву околоплодных оболочек и преждевременным родам [23]. Проникновение в амниотическую полость *Candida albicans* происходит гематогенным или восходящим путем. Следствием интраамниотической кандидозной инфекции могут стать церебральный кандидоз, внутриутробное инфицирование или интранатальная гибель плода. Так, L.M. Veap и соавт. описывают два выявленных при профилактическом осмотре случая внутриамниотического развития кандидоза, обусловленного *Candida albicans* [24]. *Candida glabrata* – второй (после *Candida albicans*) по распространенности вид *Candida*. Несмотря на низкую патогенность *Candida glabrata*, в литературе описаны случаи развития воспалительных процессов в верхних и нижних половых путях [25], которые приводили к локальной или системной инфекции у женщин с ослабленным иммунитетом [26].

Е. Özer и соавт. сообщили о способности *Candida glabrata* вызывать тяжелые хориоамниониты, таким образом становясь при-

чиной неблагоприятного исхода беременности. В статье описано развитие хориоамнионита, приведшего к потере плода, у женщины, беременность которой наступила после экстракорпорального оплодотворения. По мнению авторов, вероятнее всего, *Candida glabrata* была занесена во время переноса эмбрионов и наложения швов на шейку матки. Следовательно, до проведения любых манипуляций перед планируемой беременностью необходимо тщательное обследование микрофлоры влагалища с последующим лечением, чтобы предотвратить возможные осложнения [27].

Врожденный кожный кандидоз – редкая патология, возникающая в результате инфицирования кандидозной инфекцией внутриутробно или во время родов. К самым распространенным симптомам кожного кандидоза относятся эритематозные макулы, папулы и/или пустулы. У инфицированных женщин дети рождаются с кандидозом ротовой полости, а на пуповине могут наблюдаться желто-белые папулы. Нередко у таких детей развиваются проявления системного кандидоза – пневмония, сепсис [28].

Диагностика

К методам диагностики вульвовагинального кандидоза относятся микроскопическое исследование нативных и окрашенных по Граму препаратов, культуральный метод с видовой индентификацией возбудителя, молекулярно-биологические методы с определением специфических фрагментов ДНК [29]. Микробиологический метод исследования – основной метод диагностики вульвовагинального кандидоза, чувствительность которого составляет 95% [30, 31].

Лечение

Терапия назначается при установленном на основании клинической картины и лабораторных исследований диагнозе вульвовагинального кандидоза. При обнаружении элементов *Candida* spp. лечение не проводится, поскольку 10–20%

здоровых женщин являются бессимптомными носителями [29].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных с урогенитальным кандидозом (2016) и рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США (2015), в число основных средств для лечения вульвовагинального кандидоза входят препараты группы полиенов (натамицин) и азолов (клотримазол, итраконазол, миконазол, флуконазол) [29, 32].

К полиенам (природным антимикотикам) относятся нистатин, леворин и натамицин, обладающие не только местным, но и системным действием, а также амфотерицин В, который назначается преимущественно для лечения тяжелых системных микозов. Полиены в зависимости от концентрации могут оказывать и фунгистатический, и фунгицидный эффект, обусловленный связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки. При системной терапии полиены (амфотерицин В) активны в отношении *Candida* spp. (среди *Candida lusitanae* встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus* spp. (*Aspergillus terreus* может быть устойчивым), *Cryptococcus neoformans*, возбудителей мукомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), *Sporothrix schenckii*, возбудителей эндемичных микозов (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*) и других грибов. При местном применении полиены (нистатин, леворин, натамицин) действуют преимущественно на *Candida* spp.

Клотримазол, который широко используется для лечения *Candida albicans* и других грибковых инфекций [33], а также демонстрирует активность в отношении трихомонадной инфекции и некоторых грамположительных бактерий [34], – представитель класса антимикотических препаратов из группы азолов, синтезированных в 1960-х гг. Это самая боль-



шая группа противогрибковых препаратов, которая в свою очередь делится по химической структуре на имидазолы и триазолы. Клотримазол относится к имидазолам.

Все противогрибковые препараты азольной группы препятствуют биосинтезу эргостерола – основного компонента цитоплазматической мембраны гриба. Известно, что азолы, в том числе клотримазол, ингибируют опосредованное микросомальным цитохромом P450 14-альфа-ланостерол-деметилование, которое жизненно важно для биосинтеза эргостерола грибами. В результате нарушения синтеза и проницаемости клеточной стенки, снижения активности ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки, происходит разрушение клетки в целом. Кроме того, эргостерол непосредственно стимулирует рост грибковых клеток, соответственно, под влиянием азолов происходит ингибирование роста грибов.

Клотримазол относится к препаратам фунгистатического действия, однако при высоких концентрациях оказывает и фунгицидное влияние. Установлена его эффективность в отношении дерматофитов, дрожжеподобных, плесневых грибов и простейших, а также антимикробные свойства в отношении грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) и анаэробов (*Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*). *In vitro* в концентрации 0,5–10 мкг/мл клотримазол подавлял размножение бактерий семейства *Corinebacteriaceae* и грамположительных кокков (за исключением энтерококков). Одно из положительных свойств клотримазола – отсутствие влияния на лактобактерии [35]. Еще одно существенное преимущество клотримазола заключается в том, что он разрешен к применению со второго триместра беременности [29].

Цель лечения вульвовагинального кандидоза – эрадикация возбудителя. В большинстве случаев эффективно лечение противогрибковыми средствами местного действия. К преимуществам

местных антимикотиков относят их безопасность, высокую концентрацию, создаваемую на поверхности слизистой оболочки, низкую частоту развития резистентности к ним, практически отсутствие системного влияния на организм [36–38].

Показано, что при лечении вульвовагинального кандидоза, вызванного грибами *Candida non-albicans*, распространенность которого в последнее время неуклонно растет, применение флуконазола неэффективно [39]. X. Zhou и соавт. представили результаты рандомизированного исследования, проведенного с июня 2014 по сентябрь 2015 г. В исследование были включены 240 женщин с вульвовагинальным кандидозом, разделенные на две равные группы (по 120 человек). Первой группе был назначен клотримазол по две таблетки интравагинально, второй группе – флуконазол по две таблетки перорально на протяжении 7–14 дней. Согласно полученным данным, препараты обладали одинаковой эффективностью при меньшем числе побочных явлений у клотримазола [40].

При использовании клотримазола интравагинально (таблетки по 100, 200, 500 мг, суппозитории по 100 мг) абсорбция составляет 3–10% введенной дозы. Высокие концентрации в вагинальном секрете и низкие концентрации в крови сохраняются в течение 48–72 часов. В печени этот антимикотик метаболизируется до неактивных метаболитов, выводимых из организма почками и через кишечник.

Клотримазол 2%-ный крем (5 г) для наружного применения за счет воздействия активного вещества в дозе 100 мг проникает внутрь грибковой клетки и нарушает синтез эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны грибов. В 2019 г. была изучена эффективность клотримазола в виде крема при остром вульвовагинальном кандидозе. В исследовании были включены 37 женщин репродуктивного возраста с острым вульвовагинальным кандидозом. Всем пациен-

ткам был назначен клотримазол (2%-ный крем) интравагинально на протяжении шести дней. Клиническое улучшение было зафиксировано у всех женщин на третий-четвертый день терапии. Через семь дней после окончания лечения у 91% женщин, по данным лабораторных методов исследования, дрожжевые клетки и псевдомицелий отсутствовали. Таким образом, при остром вульвовагинальном кандидозе интравагинальное введение 2%-ного клотримазола обеспечило высокие показатели клинического излечения [41].

Кроме выраженного антимикотического действия, известны и другие, достаточно широкие фармакологические эффекты клотримазола. Например, он ингибирует Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулула [42], приводит к истощению внутриклеточного запаса Ca^{2+} , блокирует кальцийзависимые калиевые и кальциевые каналы [3, 43]. В ряде работ показано, что клотримазол обладает также ингибирующим влиянием на пролиферативную активность и нормальных, и раковых клеток *in vitro* [44], экспрессию молекул адгезии фактора некроза опухоли альфа [45]. Установлены и нейропротективные свойства клотримазола, и его модулирующее влияние на цитотоксичность некоторых катионов металлов [46]. На сегодняшний день отмечен большой интерес к терапевтическому применению клотримазола при серповидноклеточной болезни, поскольку его метаболит ICA 17043 благотворно воздействует на эритроцитарную гидратацию, блокируя кальциевый канал Гардоса [47, 48]. Кроме того, клотримазол проявляет антималярийную активность *in vitro* [49], возможно, ингибируя гемопероксидазу, тем самым вызывая окислительный стресс у паразита [50].

Заключение

Вульвовагинальный кандидоз остается одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. Выраженное негативное влияние *Candida* spp. на репродуктив-

ную систему, акушерские исходы и плод указывает на необходимость своевременной диагностики и лечения вульвовагинального кандидоза, особенно перед планируемой беременностью.

Клотримазол – эффективный и безопасный препарат местного действия при вульвовагинальном

кандидозе, обладающий также выраженным терапевтическим влиянием на грамположительные бактерии и анаэробы. Показана низкая частота развития побочных явлений на фоне применения клотримазола по сравнению с другими антимикотическими препаратами.

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (2019), клотримазол указан как препарат выбора при вульвовагинальном кандидозе у беременных со второго триместра [51].

Литература

1. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214. № 1. P. 15–21.
2. Jaeger M., Plantinga T.S., Joosten L.A. et al. Genetic basis for recurrent vulvo-vaginal candidiasis // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013. Vol. 15. № 2. P. 136–142.
3. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9577. P. 1961–1971.
4. Farhan M.A., Moharram A.M., Salah T., Shaaban O.M. Types of yeasts that cause vulvovaginal candidiasis in chronic users of corticosteroids // *Med. Mycol.* 2018. [Epub ahead of print].
5. Серов В.Н. Проблема вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике // *РМЖ.* 2014. Т. 22. № 6. С. 418–422.
6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз: клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Инфекции влагалища: взгляд гинеколога. Рациональная терапия кандидозного и смешанных форм вульвовагинитов // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. № 3. С. 214–218.
8. Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans *Candida* species: new insights // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2010. Vol. 12. № 6. P. 465–470.
9. Tehrani R., Farahmand M., Abedini M., Hashemi Z. Prevalence of vaginitis in Iranian women – symptoms and clinical association // *Med. Sci. J. Islamic Azad. Univ. Tehran Med. Branch.* 2012. Vol. 22. № 1. P. 62–68.
10. Jeanmonod R., Jeanmonod D. Vaginal candidiasis (vulvovaginal candidiasis). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
11. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. и др. Роль генотипических особенностей в развитии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза и тактика терапии // *Медицинский совет.* 2017. № 13. С. 172–179.
12. Mendling W., Brasch J. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society // *Mycoses.* 2012. Vol. 55. Suppl. 3. P. 1–13.
13. Akerele J., Abhulimen P., Okonofua F. Prevalence of asymptomatic genital infection among pregnant women in Benin City, Nigeria // *Afr. J. Reprod. Health.* 2002. Vol. 6. № 3. P. 93–97.
14. Leli C., Mencacci A., Meucci M. et al. Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis // *Minerva Ginecol.* 2013. Vol. 65. № 3. P. 303–309.
15. Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective // *Crit. Rev. Microbiol.* 2011. Vol. 37. № 3. P. 250–261.
16. Kourtis A.P., Read J.S., Jamieson D.J. Pregnancy and infection // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 23. P. 2211–2218.
17. Robinson D.P., Klein S.L. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis // *Horm. Behav.* 2012. Vol. 62. № 3. P. 263–271.
18. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 63. № 6. P. 425–433.
19. Pazos M., Sperling R.S., Moran T.M., Kraus T.A. The influence of pregnancy on systemic immunity // *Immunol. Res.* 2012. Vol. 54. № 1–3. P. 254–261.
20. Kraus T.A., Engel S.M., Sperling R.S. et al. Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the Viral Immunity and Pregnancy (VIP) study // *J. Clin. Immunol.* 2012. Vol. 32. № 2. P. 300–311.
21. Zoller A.L., Schnell F.J., Kersh G.J. Murine pregnancy leads to reduce proliferation of maternal thymocytes and decreased thymic emigration // *Immunology.* 2007. Vol. 121. № 2. P. 207–215.
22. 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. Vol. 11. ID 18.
23. Meizoso T., Rivera T., Fernández-Aceñero M.J. Intrauterine candidiasis: report of four cases // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008. Vol. 278. № 2. P. 173–176.
24. Bean L.M., Jackson J.R., Dobak W.J. et al. Intra-amniotic fluconazole therapy for *Candida albicans* intraamniotic infection // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. № 2. Pt. 2. Suppl. 1. P. 452–454.
25. Ibara A.S., Marcorelles P., Le Martelot M.T. et al. Two cases of systemic *Candida glabrata* infection following in vitro fertilization and embryo transfer // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004. Vol. 23. № 1. P. 53–56.
26. Khan Z.U., Ahmad S., Al-Obaid I. et al. Emergence of resistance to amphotericin B and triazoles in *Candida glabrata* vaginal isolates in a case of recurrent vaginitis // *J. Chemother.* 2008. Vol. 20. № 4. P. 488–491.
27. Özer E., Ünlü M., Ersen A., Güleklü B. Intrauterine fetal loss associated with *Candida glabrata* chorioamnionitis: report of two cases // *Turk Patoloji Derg.* 2013. Vol. 29. № 1. P. 77–79.



28. Darmstadt G.L., Dinulos J.G., Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines // *Pediatrics*. 2000. Vol. 105. № 2. P. 438–444.
29. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с урогенитальным кандидозом // *Акушерство и гинекология*. 2016. № 4. Приложение. С. 50–56.
30. Buchta V., Spaček J. Pitfalls of the current laboratory diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis // *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 158–163.
31. Esim Buyukbayrak E., Kars B., Karsidag A.Y. et al. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010. Vol. 282. № 5. P. 515–519.
32. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // *MMWR Recomm. Rep.* 2015. Vol. 64. № RR-03. P. 1–137.
33. Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future // *J. Appl. Microbiol.* 2014. Vol. 117. № 3. P. 611–617.
34. Alsterholm M., Karami N., Faergemann J. Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals – an in vitro study // *Acta. Derm. Venereol.* 2010. Vol. 90. № 3. P. 239–245.
35. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему // *PMЖ. Мать и дитя*. 2017. Т. 25. № 26. С. 1965–1970.
36. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 2013.
37. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В. и др. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез // *Иммунопатология, аллергология и инфектология*. 2000. № 2. С. 99–106.
38. Eckert L.O., Hawes S.E., Stevens C.E. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestation, risk factors, management algorithm // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 92. № 7. P. 757–765.
39. Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натамицин – противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 3. С. 161–184.
40. Zhou X., Li T., Fan S. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis // *Mycoses*. 2016. Vol. 59. № 7. P. 419–428.
41. Волков В.Г. Опыт местного лечения острого вульвовагинального кандидоза // *PMЖ. Мать и дитя*. 2019. Т. 2. № 2. С. 139–142.
42. Bartolommei G., Tadini-Buoninsegni F., Hua S. et al. Clotrimazole inhibits the Ca²⁺-ATPase (SERCA) by interfering with Ca²⁺ binding and favoring the E2 conformation // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 14. P. 9547–9551.
43. Tian M., Dong M.Q., Chiu S.W. et al. Effects of the antifungal antibiotic clotrimazole on human cardiac repolarization potassium currents // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 147. № 3. P. 289–297.
44. Benzaquen L.R., Brugnara C., Byers H.R. et al. Clotrimazole inhibits cell proliferation in vitro and in vivo // *Nat. Med.* 1995. Vol. 1. № 5. P. 534–540.
45. Thapa D., Lee J.S., Park M.A. et al. Inhibitory effects of clotrimazole on TNF-alpha-induced adhesion molecule expression and angiogenesis // *Arch. Pharm. Res.* 2009. Vol. 32. № 4. P. 593–603.
46. Oyama T.M., Oyama T.B., Oyama K. et al. Clotrimazole, an antifungal drug possessing diverse actions, increases the vulnerability to cadmium in lymphocytes dissociated from rat thymus // *Toxicology*. 2006. Vol. 228. № 2–3. P. 269–279.
47. Brugnara C., De Franceschi L. Clinical trials of new therapeutic pharmacology for sickle cell disease // *Sante*. 2006. Vol. 16. № 4. P. 263–268.
48. Gbotosho O.T., Cytlak U.M., Hannemann A. et al. Inhibitors of second messenger pathways and Ca-induced exposure of phosphatidylserine in red blood cells of patients with sickle cell disease // *Pflugers Arch.* 2013. Vol. 466. № 7. P. 1477–1485.
49. Tiffert T., Ginsburg H., Krugliak M. et al. Potent antimalarial activity of clotrimazole in vitro cultures of *Plasmodium falciparum* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. № 1. P. 331–336.
50. Trivedi V., Chand P., Srivastava K. et al. Clotrimazole inhibits hemoperoxidase of *Plasmodium falciparum* and induces oxidative stress. Proposed antimalarial mechanism of clotrimazole // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 50. P. 41129–41136.
51. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2019.

Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of Clotrimazole Therapy

A.N. Mgeryan, PhD

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Contact person: Anna N. Mgeryan, docanna@mail.ru

Vulvovaginal candidiasis remains one of the urgent problems of obstetrics and gynecology due to the fact that it negatively affects not only women's health, but as well the course of pregnancy, fetus and newborn. Timely therapy can prevent such complications of vulvovaginal candidiasis as premature rupture of amniotic fluid, premature birth and amnionitis. The article presents the results of clinical studies confirming the effectiveness and safety of clotrimazole in vulvovaginal candidiasis, including in pregnant women.

Key words: vulvovaginal candidiasis, pregnant women, clotrimazole