

## Выбор рациональной терапии кандидозного вульвовагинита, вызванного резистентными штаммами *Candida spp.*

Г.Б. Дикке

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

В последнее десятилетие наблюдается рост частоты *C. non-albicans* в этиологии кандидозного вульвовагинита (КВВ) (24–29%). Грибы рода *Candida spp.* характеризуются снижением чувствительности к препаратам азолового ряда в среднем в 2 раза и наличием к ним перекрестной резистентности. Выбор тактики ведения пациенток с КВВ должен быть дифференцированным в зависимости от клинической формы заболевания (острая, рецидивирующая) и его этиологии (определение вида *Candida spp.* культуральным методом). При выявлении *C. non-albicans* или нечувствительных к азолам *C. albicans*, а также в отсутствие возможности идентификации возбудителя, при выборе противогрибковых средств для лечения КВВ следует отдавать предпочтение полиеновому антибиотику (натамицину), в т. ч. у беременных женщин и в период кормления грудью. Эффективность лечения острого неосложненного КВВ натамицином вагинально по 100 мг 1 р./сут в течение 3 дней составляет 67–85%, 6 дней — 86–95%. Средством первой линии терапии при РКВВ, вызванных *C. non-albicans*, является натамицин (по 100 мг/сут вагинально курсом 6–12 дней). Эффективность лечения отдельного эпизода составляет 88–94%. Продолжение терапии в супрессивном режиме в течение 6 мес. по 100 мг 1 р./нед. позволяет добиться профилактики рецидивов у 98% пациенток и статистически значимо выше по сравнению с азолами. Использование натамицина у беременных женщин приводит к клиническому выздоровлению, способствует сохранению полученного результата на протяжении всей беременности и сокращению частоты осложнений беременности.

**Ключевые слова:** кандидозный вульвовагинит, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*, биопленки, рецидив, беременность, антимикотическая терапия, натамицин, Примафунгин.

**Для цитирования:** Дикке Г.Б. Выбор рациональной терапии кандидозного вульвовагинита, вызванного резистентными штаммами *Candida spp.* РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(\*):1–7.

## Rational treatment for vulvovaginal candidiasis caused by resistant *Candida species*

G.B. Dikke

F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

In recent decade, growing incidence (24–29%) of vulvovaginal candidiasis caused by *Candida non-albicans* is reported. *Candida species* are characterized by reduced (on average, 2-fold) sensitivity to azoles and cross-resistance. Differential treatment strategy choice for vulvovaginal candidiasis depends on clinical variant (acute or recurrent) and etiological agent (identification of *Candida species* by culture). In vulvovaginal candidiasis caused by *Candida non-albicans* or azole-resistant *Candida albicans* (including vulvovaginal candidiasis in pregnant and nursing women), polyene antibiotic (i.e., natamycin) should be prescribed. The efficacy of the treatment of acute non-complicated vulvovaginal candidiasis with vaginal natamycin (100 mg daily) is 67–85% for 3 day-treatment and 86–95% for 6-day treatment. Natamycin (100 mg vaginally for 6 to 12 days) is first-line therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida non-albicans*. Treatment efficacy for a certain episode is 88–94%. Proceeding with treatment for six months (100 mg weekly) prevents recurrences in 98% of women. In pregnant women, natamycin results in clinical recovery during the whole pregnancy and promotes decreased rate of pregnancy complications.

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*, biofilm, recurrence, pregnancy, antifungal treatment, natamycin, Primafungin.

**For citation:** Dikke G.B. Rational treatment for vulvovaginal candidiasis caused by resistant *Candida species*. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(\*):1–7.

### ВВЕДЕНИЕ

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) — наиболее часто встречающийся тип воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта, составляющий 20–25% в их структуре, при этом 70–75% женщин имеют КВВ хотя бы 1 раз в жизни, 45–50% — 2 раза и более, у 14–28% отмечается рецидивирующее течение заболевания [1, 2].

Среди беременных женщин КВВ встречается значительно чаще и достигает 60,8%. Наиболее уязвимым является возраст беременных 26–30 лет, когда развитие КВВ наблюдается у 37% из них [3].

Многие авторы отмечают недостаточную эффективность лечения КВВ и его зависимость от таких факторов, как вид возбудителя, резистентность к лекарственным

средствам (ЛС), продолжительность курса, преморбидный фон и многое другое, что определяет актуальность рекомендации по наиболее оптимальному выбору терапии КВВ в современных условиях.

Данный обзор призван определить рациональный выбор ЛС для терапии острого и рецидивирующего КВВ, вызванного резистентными штаммами *Candida spp.*

Поиск публикаций осуществлялся в базах открытого доступа Medline, PubMed, Current Contents, Popline, EMBASE, e-library. В обзор включен 41 источник. Результаты исследований подвергались сравнению и обобщению.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ КВВ

КВВ возникает при инвазии грибов в поверхностный слой эпителия влагалища, что приводит к развитию воспалительной реакции слизистой оболочки при участии лейкоцитов и макрофагов. Известно около 200 видов *Candida spp.*, но только 5 из них наиболее часто связаны с КВВ: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* [4].

В патогенезе рецидивов КВВ играют роль такие факторы, как изменение вирулентности грибов и формирование биопленок, снижение местного иммунного ответа против грибковой инфекции и повышение устойчивости *Candida spp.* к используемым ЛС [5].

К основным факторам вирулентности *C. albicans* относятся адгезивность к эпителиальным клеткам и продукция фосфолипазы и протеиназы. Максимальную способность адгезии к клеткам эпителия влагалища проявляют *C. tropicalis* (63,7%) и *C. glabrata* (60,2%) [6]. Именно эти виды грибов имеют высокую активность фосфолипазы, что определяет их способность продуцировать биопленки [7, 8]. Значительную активность протеиназы отмечают среди *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata* [9]. Этот фермент разрушает мембраны клеток, приводит к деградации структурных и иммунологических защитных белков и к колонизации грибами тканей хозяина [8].

Одним из проявлений вирулентности *Candida spp.* является образование биопленки, которая позволяет противостоять иммунной защите хозяев и противогрибковой терапии, а также способствует формированию резервуара инфектов. Скорость формирования биопленки у *C. tropicalis* выше, чем у *C. albicans* [7]. Матрикс биопленки, представленный внеклеточным полимерным веществом, выделяемым микроорганизмами, рассматривается как ферментативный элемент, активно гидролизующий биополимеры, обеспечивая выживание грибов [10], служит барьером для проникновения ЛС в клетку микроорганизма [8] и обеспечивает резистентность к ЛС [11]. В связи с этим после завершения курса лечения эрадикация микроорганизма может быть неполной. Это ведет к переходу воспалительного процесса в хроническую стадию и к рецидивам заболевания, причиной которых служит тот же штамм [5, 12].

## ВИДЫ *CANDIDA SPP.*, РЕЗИСТЕНТНЫЕ К СОВРЕМЕННЫМ ЭТИОТРОПНЫМ ПРЕПАРАТАМ, И ИХ ВЫЯВЛЕНИЕ

Проблема резистентности грибов к антимикотическим средствам обусловлена, во-первых, их природной устойчивостью вследствие отсутствия взаимодействия ЛС с мишенью —

клеткой гриба, во-вторых, приобретенной резистентностью отдельных штаммов *Candida spp.*, которая связана с мутациями грибов, развивающимися под влиянием лечения. Устойчивость к разным антимикотическим ЛС одной группы одновременно известна как перекрестная резистентность [13].

Виды *Candida spp.* различаются по своей восприимчивости к наиболее часто используемым противогрибковым агентам. На сегодняшний день основным классом препаратов, используемых для лечения грибковых инфекций, являются азоловые соединения, к которым оказались высокочувствительны *C. albicans*, играющие ведущую роль в этиологии КВВ.

По данным М.А. Pfaller et al., первичная устойчивость редко встречается у *C. albicans* (1,4%), *C. parapsilosis* (3,6%) и *C. tropicalis* (4,1%). Дозозависимую восприимчивость по сравнению с другими видами *Candida* демонстрирует *C. glabrata* (15,7%). Выраженная исходная устойчивость к азолам характерна для *C. krusei* (78,3%) [14].

Однако если в прошлые годы в структуре всех видов *Candida spp.* доля *C. albicans* составляла 90%, то по данным, полученным в 2017 г., — 71%, в остальных 29% случаев выделялись *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и др., которые более устойчивы к азолам [15]. Для сравнения: виды *C. non-albicans* встречались у 9,9% обследованных в 1988 г. и у 17,2% — в 1995 г. [16]. Сообщается, что изменяющаяся эпидемиология КВВ связана с естественным отбором менее чувствительных штаммов на фоне увеличения использования антибиотиков широкого спектра действия и эмпирического применения противогрибковых препаратов [9, 13].

В настоящее время наблюдается еще более проблемная область для азолов — тенденция к росту резистентности возбудителей, которые ранее были к ним чувствительны. Так, С.С. Bulik et al. указывают, что количество вагинальных изолятов *C. albicans* с повышенной минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) к флуконазолу выросло в 2005–2007 гг. по сравнению с 1986–1989 гг. в 3 раза [17]. Если в исследовании I.W. Fong et al. в 1993 г. установлено, что *C. albicans* не проявляли устойчивости к клотримазолу, кетоконазолу и итраконазолу, то в работе J. Mohamadi et al. в 2014 г. выявлена резистентность грибов к итраконазолу (43%), кетоконазолу (35%), флуконазолу (34%) и клотримазолу (22%) [18].

Исследование O. Lortholary et al. показало, что виды *Candida spp.*, устойчивые к флуконазолу, чаще выделялись после недавнего лечения ( $\leq 30$  дней) препаратом (отношение шансов = 2,17; 95% доверительный интервал (95% ДИ): 1,51–3,13;  $p < 0,001$ ) [19].

Выделены штаммы *Candida spp.*, устойчивые к флуконазолу, с перекрестной резистентностью к миконазолу, клотримазолу, тиоконазолу, итраконазолу, кетоконазолу. Среди них отмечены *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* [20].

Вопрос резистентности микроорганизмов на глобальном уровне рассматривается в докладе ВОЗ, опубликованном в 2014 г., где указано, что *Candida spp.* (включая *non-albicans*) повсеместно проявляют резистентность к флуконазолу [21].

Е.Т. Мальбахова и соавт. изучали динамику чувствительности изолятов *Candida spp.*, выделенных из влагалища, в 2008–2010 гг. по сравнению с 1999–2000 гг. в России. За этот период к флуконазолу она снизилась в 2,2 раза, к кетоконазолу — в 2,7, к клотримазолу — в 1,9, к итраконазолу — в 1,7. На фоне этого чувствительность к полиеновым макролидам (натамицину), напротив, возросла в 3,4 раза [22].

Исследование М.Р. Рахматулиной с соавт., выполненное в 2010–2015 гг., показало, что чувствительность штаммов *C. albicans* к флуконазолу снизилась за исследуемый период до 83,1%, к микоконазолу — до 79,8%; *C. glabrata* к флуконазолу — до 85,7%. Самый высокий уровень резистентности *Candida spp.* выявлен к итраконазолу: число нечувствительных к нему штаммов *C. albicans* возросло до 55%, *C. glabrata* — до 100%, *C. parapsilosis* — до 33%, *C. krusei* — до 20% [23].

Рассматривается несколько путей формирования резистентности *Candida spp.* к азоловым препаратам: а) повышение МИК азолов вследствие усиления биосинтеза эргостерина и его внутриклеточного содержания за счет экспрессии гена ERG11, кодирующего фермент 14 $\alpha$ -деметилазы ланостерина; б) снижение аффинности (прочности связывания) азолов с мишенью вследствие изменения ее участка в результате мутации указанного выше гена; в) более активное выведение азолов из грибковой клетки в связи с усилением экспрессии генов MDR1, CDR1, CDR2 и др., кодирующих белки эффлюксного «насоса» (помпы); г) замена эргостерина в мембране на 14 $\alpha$ -метилфестерол и изменение вследствие этого биосинтетических путей стеролов в грибковой клетке как результат мутации гена ERG3 [24].

Во многих работах указывается, что резистентность к полиеновым макролидам — явление крайне редкое. Был выявлен только один механизм — изменение содержания стеролов вследствие редких мутаций генов семейства Pol, а также упомянутые выше мутации гена ERG3 (в последнем случае возможна мультирезистентность и к азолам, и к полиенам) [25].

Получено только 3 штамма из 824 клинических изолятов *Candida spp.*, устойчивых к полиенам, у которых наблюдалось выраженное уменьшение содержания эргостерина в клеточной мембране. Причем отмечено, что резистентность не имела перекрестный характер — мутанты были резистентны к амфотерицину В, но сохраняли чувствительность к натамицину [25].

В связи с растущей распространенностью резистентных грибковых инфекций и большим числом противогрибковых ЛС существует необходимость в клинически значимом тестировании чувствительности грибковых изолятов, что позволило бы врачам принимать обоснованные решения по выбору лечения [5]. То есть для получения более достоверных данных целесообразно комплексное исследование с использованием микроскопии мазков влагалитического содержимого и культурального метода, что позволит определить родовую и видовую принадлежность грибов, их количество и чувствительность к противогрибковым средствам, а также микробную обсемененность другими бактериями и их чувствительность к антибиотикам.

## СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ВЫБОРУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КВВ

Показаниями к лечению КВВ являются наличие клинических проявлений заболевания и диагноз, подтвержденный лабораторным исследованием (обнаружение *Candida spp.*). Эрадикация возбудителя является основной целью лечения КВВ [26].

### ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОДНОКРАТНОГО НЕОСЛОЖНЕННОГО ЭПИЗОДА КВВ

Клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) (2015) для лечения первого

или повторного эпизода неосложненного КВВ предлагаются короткие курсы препаратами местного или системного действия [26]. Рекомендуемые ЛС и схемы лечения представлены в таблице 1.

При выраженных объективных симптомах или осложненном КВВ рекомендуется увеличение длительности местного лечения до 10–14 дней. В отсутствие эффекта необходимо провести повторный курс, используя рекомендованные средства других групп [26].

Клиническая и микробиологическая эффективность лечения производными азола составляет 80–90% [27]. По данным систематического обзора базы Кокрейна, эффективность местных и пероральных форм была сопоставима (обзор 2007 г., когда еще не было резистентных видов *Candida*) [28]. Данные об эффективности натамицина свидетельствуют об излечении 85–96% пациенток [25]. Трехдневная терапия натамицином приводит к исчезновению объективных симптомов и элиминации грибов из влагалитца у 84,6% и 80,8% пациенток соответственно. Эти цифры существенно не изменяются после 3 нед. наблюдения [29]. Кроме того, показано, что 6-дневный курс лечения натамицином более эффективен (85–96%) по сравнению с 3-дневным (67–85%) [25].

В связи с наблюдаемым в последние годы увеличением количества резистентных штаммов *Candida spp.* к препаратам азолового ряда внимание ученых вновь обращено к полиеновым антимикотикам [22, 30–35].

Ю.Э. Доброхотовой с соавт. была оценена эффективность применения препарата Примафунгин (натамицин) в дозе 100 мг в течение 3 дней. Положительный клинический результат лечения составил 91%, микологическая эрадикация — 96%. Отмечена хорошая переносимость препарата Примафунгин, побочных реакций зарегистрировано не было [30].

### ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КВВ

Рецидивирующий КВВ (РКВВ) относится к осложненным формам. Варианты лечения включают увеличение продолжительности терапии (7–14 дней) для купирования обострения заболевания, далее — курс супрессивной терапии [26].

Но даже после проведения супрессивной терапии флуконазолом или итраконазолом на протяжении 6 мес. частота рецидивов в течение 1 года составляет 57% и 36% соответственно [31].

Поэтому в качестве средства первой линии терапии при рецидивах, вызванных *C. non-albicans*, в связи с установленным фактом их резистентности к азолам рекомендуется натамицин [26]. Эффективность натамицина в лечении отдельного эпизода РКВВ достигает 88–94% [25]. Однако при отсутствии поддерживающей терапии частота рецидивов остается высокой, составляя около 30% [25]. Поэтому необходимо продолжение терапии в супрессивном режиме в течение 6 мес. по схеме, представленной в таблице 1 (эффективность достигает 98%) [32].

Если после отмены поддерживающей терапии рецидивы встречаются менее 4 раз в год, то в дальнейшем лечение проводится по схемам терапии отдельного эпизода. При развитии рецидивов более 4 раз в год рекомендуется возобновить курс супрессивной терапии [26].

Поскольку рецидивам КВВ способствует наличие грибов рода *Candida* в кишечнике, И.О. Малова с соавт. проанализировали взаимосвязь между колонизацией грибами влагалитца и кишечника, видовой состав и чувствительность выделенных *Candida* к антимикотикам и определили

**Таблица 1.** Схемы лечения кандидозного вульвовагинита согласно клиническим рекомендациям РОАГ, 2015 г. [26]**Table 1.** Treatment schedules for vulvovaginal candidiasis according to the RSOG Guidelines (2015) [26].

МНН, форма выпуска INN, formulation	Режим приема (УДР*) Regimen (Level of evidence*)		Применение у беременных Use in pregnancy
	Острый КВВ <sup>1</sup> Acute VVC <sup>1</sup>	Рецидивирующее течение КВВ Recurrent VCC	
<b>При выявлении <i>C. non-albicans</i> или не чувствительных к азолам <i>C. albicans</i><sup>2</sup></b> <i>C. non-albicans</i> or azole-resistant <i>C. albicans</i> <sup>2</sup>			
Натамицин, свечи 100 мг вагинально Natamycin, vaginal suppositories 100 mg	1 р./сут 6 дней (B) (C – беременные) Daily for 6 days (B) (C – in pregnancy)	Курсом 6–12 дней <sup>3</sup> и далее по 100 мг 1 р./нед. 6 мес. (C) 6 to 12 days <sup>3</sup> and then 100 mg weekly for 6 months (C)	Во все сроки At any time
<b>При выявлении чувствительных к азолам <i>C. albicans</i></b> Azole-sensitive <i>C. albicans</i>			
Клотримазол, таб. 100 мг вагинально Clotrimazole, vaginal tablets 100 mg	1 р./сут 7 дней (A) Daily for 7 days (A)	Курсом до 14 дней и далее по 500 мг 1 р./нед. 6 мес. (C) 14 days, then 500 mg weekly for 6 months (C)	II и III триместры II and III trimesters
Клотримазол, крем 1% вагинально Clotrimazole, 1% vaginal cream	5 г 1 р./сут 7–14 дней (A) 5 g daily for 7–14 days (A)		
Бутконазол, крем 2% вагинально Butoconazole, 2% vaginal cream	5 г 1 р./сут однократно (B) 5 g daily once (B)		Не рекомендуются Not recommended
Миконазол, свечи 100 мг вагинально Miconazole, vaginal suppositories 100 mg	1 р./сут 7 дней (B) Daily for 7 days (B)		
Флуконазол, таб. 150 мг внутрь Fluconazole, 150 mg <i>per os</i>	Однократно (A) Once (A)	Трижды с интервалом 72 ч и далее по 150 мг 1 р./нед. 6 мес. (C) Thrice (interval 72 hours), then 150 mg weekly for 6 months (C)	
Итраконазол, таб. 200 мг вагинально Itraconazole, vaginal tablets 200 mg	1 р./сут 10 дней (C) Daily for 10 days (C)		
Итраконазол, таб. 200 мг внутрь Itraconazole, 200 mg <i>per os</i>	1 р./сут 3 дня (A) Daily for 3 days (A)		

**Примечание.** \*УДР – уровень доказательности рекомендаций: А – рекомендации основаны на метаанализе или отдельных РКИ; В – на систематическом анализе или когортных и «случай – контроль» исследованиях; С – на исследованиях серии случаев; D – на отчетах экспертных комиссий или клинического опыта авторитетных экспертов.

<sup>1</sup>При выраженных объективных симптомах или осложненном КВВ рекомендуется увеличение длительности местного лечения до 10–14 дней.

<sup>2</sup>Также при отсутствии возможности определения вида *Candida spp.* и их чувствительности к ЛС.

<sup>3</sup>Показано также комбинированное применение с пероральным натамицином в дозе 100 мг 4 р./сут в течение 6 дней.

**Note.** \* Levels of evidence: A – evidence obtained from meta-analysis or at least one randomized clinical trial; B – evidence obtained from systematic analysis or cohort and case-control studies; C – evidence obtained from case series designs; D – reports of expert committees or opinions of respected authorities based on clinical experience.

<sup>1</sup>In severe objective signs or complicated vulvovaginal candidiasis, topical treatment duration should be increased by 10 to 14 days.

<sup>2</sup>Also in the absence of the possibility of *Candida species* and drug resistance identification.

<sup>3</sup>Combined use with *per os* natamycin 100 mg 4 times daily for 6 days.

пути рационального подхода к терапии таких пациенток. Культуральное исследование при сочетанном поражении влагалища и кишечника у женщин с РВВК в микробиоте обоих локусов показало превалирование *C. albicans* у 76% и 70% пациенток соответственно, на долю видов *C. non-albicans* пришлось 24% и 30% соответственно. Сравнительный анализ МИК нистатина и натамицина, ингибирующих их, позволил установить, что большинство культур *Candida spp.*, выделенных из влагалища и кишечника, обладает наибольшей чувствительностью к натамицину (94%). После курса терапии рецидива РВВК натамицином клиническое выздоровление наступило у всех пациенток. Культуральное исследование через 10 дней после окончания терапии выявило, что у 86% пациенток рост грибов во влагалище отсутствовал, у 24% их титр составил менее 10<sup>3</sup> КОЕ/мл. Рост грибов в материале из кишечника отсутствовал. Эффективность дальнейшей поддерживающей терапии натамицином составила 98% и по сравнению с эффективностью флуконазола (76%,  $p=0,01$ ) и клотримазола (80%,  $p=0,02$ ) оказалась более высокой [32].

## ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ КВВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

При беременности КВВ имеет стертое течение, и типичные симптомы встречаются в 2–4 раза реже, чем вне беременности. При РКВВ тяжелое течение наблюдается в 1,5 раза чаще, чем при первичном остром эпизоде [3].

Большинство эпизодов симптоматического КВВ развивается во время II и III триместров беременности. Современные методы монотерапии нередко приводят к неполной эрадикации возбудителя. Носительство грибов рода *Candida* в прямой кишке выявляется у 25,8% беременных женщин [33, 34]. Это способствует рецидивирующему течению КВВ во время беременности и более частому инфицированию новорожденных.

ЛС, используемые для лечения, с одной стороны, не должны оказывать воздействия на плод, а с другой — должны обеспечивать быстрое купирование симптомов заболевания и эффективную эрадикацию грибов с минимальной вероятностью возникновения резистентности. В рекомендациях CDC и РОАГ указано, что у беременных следует использовать толь-

ко местные препараты и не более 7 дней. Рекомендуемые препараты и схемы терапии представлены в таблице 1.

Е.В. Мозговой с соавт. выявлена высокая эффективность эрадикации грибов рода *Candida* при 6-дневной монотерапии Примафунгином у беременных с малосимптомным КВВ. В случаях РКВВ эффективность терапии была выше при сочетании 9-дневного курса с приемом пробиотиков и пребиотиков [35].

Г.О. Гречканевым с соавт. проведено исследование для определения оптимальной схемы использования натамицина в лечении КВВ у беременных для предотвращения осложнений гестации, родов, послеродового периода. Наибольший эффект при КВВ, вызванном *C. albicans*, получен при использовании натамицина вагинально в стандартных дозах в течение 6 дней по сравнению с 3-дневным курсом, при этом угроза преждевременных родов (ПР) составила всего 5 против 28%, преждевременное излитие околоплодных вод — 33 против 56% соответственно [36].

Поскольку КВВ сопровождается высоким риском спонтанных ПР, санация его у беременных женщин имеет большое значение. Систематический обзор 2014 г. показал значительное сокращение частоты ПР у пациенток после лечения бессимптомного КВВ по сравнению с нелеченными женщинами (относительный риск 0,36; 95% ДИ: 0,17–0,75) [37]. Метаанализ, охвативший 2058 женщин с бактериальным вагинозом, трихомонозом и/или КВВ, продемонстрировал значительное снижение частоты ПР до 37 нед. среди пролеченных женщин по сравнению с пациентками, не получавшими лечения (относительный риск 0,55; 95% ДИ: 0,41–0,75) [38].

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И СПЕКТР АКТИВНОСТИ НАТАМИЦИНА

Натамицин — это единственный представитель полиеновых макролидов, механизм действия которого не связан с образованием пор в мембране гриба. Связываясь с эргостерином — компонентом клеточной мембраны гриба — препарат нарушает ее проницаемость, что приводит к утрате компонентов клетки и ее лизису (**фунгицидное действие**) [25].

При помощи электронной микроскопии установлено, что в результате воздействия натамицина на клетки *C. albicans* происходит неравномерное изменение толщины их клеточной мембраны и практически полное разрушение внутреннего содержимого. Цитоплазматические структуры формировали сгустки вместо гомогенного содержимого, наблюдался полный распад митохондрий. При этом были видны многочисленные разрывы клеточной стенки, через которые происходила утечка протоплазмы. Последнее, вероятно, связано не с прямым действием натамицина, а с неудачными попытками почкования гриба [25].

Воздействие натамицина ведет к ингибированию белков-переносчиков аргинина, пролина и глюкозы и прекращению транспорта указанных субстратов в клетки. Подавление экзо- и эндоцитоза и нарушение функционирования белков-переносчиков лишает гриб энергетических субстратов и способности к размножению (**фунгистатическое действие**) [39].

Н.М. Darisipudi и соавт. было продемонстрировано, что натамицин обладает стимулирующим влиянием на продукцию провоспалительного цитокина интерлейкина 1, который, в свою очередь, является индуктором синтеза анти-

микробных пептидов (**противовоспалительное действие**); при этом азолы подобного влияния не оказывают [40].

Препарат активен в отношении большинства дрожжеподобных грибов (*C. albicans* и *C. non-albicans*), дрожжей (*Torulopsis*, *Rhodotorula*), дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), других грибов (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Cephalosporium*), а также простейших (*Trichomonas*). Бактерии устойчивы к действию полиеновых макролидов, вследствие отсутствия в их клеточной стенке стеролов, являющихся мишенью действия для соединений этого класса [41].

Натамицин не оказывает системного действия, т. к. практически не всасывается с поверхности слизистых оболочек. Поэтому для терапии КВВ его применяют только местно в виде влагалищных свечей. Вагинальные свечи Примафунгин с уникальной основой суппозитор АМ под действием температуры тела образуют пенистую массу, что способствует равномерному распределению натамицина по слизистой оболочке [41].

Отсутствие токсичности и системного действия делают его препаратом выбора для лечения КВВ у беременных и лактирующих женщин [25]. Натамицин — это единственный антимикотический препарат, разрешенный во все сроки беременности и во время грудного вскармливания.

На сегодняшний день оправдано применение антимикотиков с широким спектром действия (ведется поиск новых препаратов этого класса) на все виды грибов рода *Candida spp.* и другие патогенные дрожжевые грибы, грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, включая анаэробные, а также простейшие.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается рост частоты *C. non-albicans* при установлении этиологии КВВ, которые обнаруживаются в 24–29% случаев. Показатели устойчивости *Candida spp.* к антимикотическим ЛС характеризуются снижением их чувствительности к препаратам азолового ряда в среднем в 2 раза и наличием к ним перекрестной резистентности.

Выбор тактики ведения пациенток с КВВ должен быть дифференцированным в зависимости от клинической формы заболевания (острая, рецидивирующая) и его этиологии (определение вида *Candida spp.* культуральным методом).

При выявлении *C. non-albicans* или не чувствительных к азолам *C. albicans*, а также в отсутствие возможности идентификации возбудителя, при выборе противогрибковых средств для лечения КВВ следует отдавать предпочтение полиеновому антибиотику (натамицину), в т. ч. у беременных женщин и в период кормления грудью.

Эффективность лечения острого неосложненного КВВ натамицином вагинально по 100 мг 1 р./сут в течение 3 дней составляет 67–85%, 6 дней — 86–95%.

Средством первой линии терапии при РКВВ, вызванных *C. non-albicans*, является натамицин (по 100 мг/сут вагинально курсом 6–12 дней). Эффективность лечения отдельного эпизода составляет 88–94%. Продолжение терапии в супрессивном режиме в течение 6 мес. по 100 мг 1 р./нед. позволяет добиться профилактики рецидивов у 98% пациенток и статистически значимо выше по сравнению с азолами.

Использование натамицина у беременных женщин приводит к клиническому выздоровлению, способствует сохранению полученного результата на протяжении всей беременности и сокращению частоты ее осложнений.

## Литература

- Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(5):321–329. PMID: 29671516.
- Роговская С.И. К вопросу об оптимизации лечения вульвовагинального кандидоза. Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология. 2014;(89):25–32.
- Nnadi D.C., Singh S. The prevalence of genital *Candida* species among pregnant women attending antenatal clinic in a tertiary health center in North-west Nigeria. *Sahel Med J*. 2017;20:33–37. DOI: 10.4103/1118-8561.20433.
- Turner S.A., Butler G. The candida pathogenic species complex. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(9):a019778. DOI: 10.1101/cshperspect.a019778.
- Palmeira-de-Oliveira R., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015;92:105–122. DOI: 10.1016/j.addr.2015.06.008.
- Sardi J.C.O., Scorzoni L., Bernardi T. et al. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol*. 2013;62(1):10–24. DOI: 10.1099/jmm.0.045054-0.
- Murciano C., Moyes D.L., Rungllall M. et al. Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions. *PLoS One*. 2012;7:e33362. DOI: 10.1371/journal.pone.0033362.
- Silva S., Negri M., Henriques M. et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 2012;36(2):288–305. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
- Deorukhkar S.C., Saini S., Mathew S. Non-albicans *Candida* Infection: An Emerging Threat. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;2014:615958. DOI: 10.1155/2014/615958.
- Nobile C.J., Johnson A.D. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:71–92. DOI: 10.1146/annurev-micro-091014-104330.
- Ramage G., Rajendran R., Sherry L., Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol*. 2012;2012:528521. DOI: 10.1155/2012/528521.
- Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Annals of Epidemiology*. 2017;27(9):575–582. DOI: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010.
- Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015;58(2):2–13. DOI: 10.1111/myc.12330.
- Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L. et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1366–1377. DOI: 10.1128/JCM.02117-09.
- Sherry L., Kean R., McCloud E. et al. Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9):e01065–17. DOI: 10.1128/AAC.01065-17.
- Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1:49–56. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.
- Bulik C.C., Sobel J.D., Nailon M.D. Susceptibility profile of vaginal isolates of *Candida albicans* prior to and following fluconazole introduction — impact of two decades. *Mycoses*. 2011;54:34–38. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2009.01752.x.
- Mohamadi J., Motaghi M., Panahi J. et al. Anti-fungal resistance in *Candida* isolated from oral and diaper rash candidiasis in neonates. *Bioinformatics*. 2014;10(11):667–670. DOI: 10.6026/97320630010667.
- Lortholary O., Desnos-Ollivier M., Sitbon K. et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:532–538. DOI: 10.1128/AAC.01128-10.
- Pfaller M.A., Castanheira M., Lockhart S.R. et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1199–1203. DOI: 10.1128/JCM.06112-11.
- WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. [Electronic resource]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf;jsessionid=4FBC55CE98DE36DE5A732F699E2277FD?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=4FBC55CE98DE36DE5A732F699E2277FD?sequence=1). Access date: 20.06.2019.
- Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М., Баев О.Р. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;3(11):56–62.
- Рахматулина М.Р., Цой Е.Г. Современные показатели резистентности грибов рода *Candida* к антимикотическим препаратам. *Дерматология*. 2017;S1(17):22–25.
- Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015;58(2):2–13. DOI: 10.1111/myc.12330.
- Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натамицин — противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(3):161–184.
- Урогенитальный кандидоз. Клинические рекомендации. М.; 2016.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. 2018.
- Nurbhai M., Grimshaw J., Watson M. et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD002845. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2.
- Paszkowski T. Effectiveness of the three-day course of natamycin for acute episodes of uncomplicated vaginal candidiasis. *Przegląd Menopauzalny*. 2009;3:137–142.
- Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1:76–81. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-76-81.
- Belayneh M., Sehn E., Korownyk C. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(6):455. PMID: 28615397.
- Малова И.О., Кузнецова Ю.А. Современные особенности клинического течения урогенитального кандидоза и анализ антимикотической чувствительности грибов рода *Candida*. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;2:68–75. DOI: 10.25208/0042-4609-2015-0-2-68-75.
- Николаева О.А., Николаев И.И., Боровкова Л.В. и др. Опыт использования натамицина при беременности. *Медицинский совет*. 2016;5:132–134. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-132-134.
- Боровиков И.О., Куценко И.И., Ермолаева А.С. Вульвовагинальный кандидоз во время беременности (особенности терапии в I триместре). *Акушерство и гинекология*. 2018;56:116–121. DOI: 10.18565/aig.2018.5.116-121.
- Мозгова Е.В., Талалаева Н.Е., Маругина Е.А., Рыбина Е.В. Антимикотическая терапия кандидозного вульвовагинита у беременных. *Доктор.ру. Гинекология, эндокринология*. 2015;2014;8(1):57–63.
- Гречканев Г.О., Николаева О.А., Семенников М.В. и др. Поиск путей оптимизации ведения гестационного, родового и послеродового периодов у женщин с вульвовагинальным кандидозом. *Медицинский альманах*. 2016;5(45):38–41.
- Roberts C.L., Algert C.S., Rickard K.L., Morris J.M. Treating vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMC Systematic Reviews*. 2015;4:31. DOI: 10.1186/s13643-015-0018-2.
- Sangkomkamhang U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(2):CD006178. DOI: 10.1002/14651858.CD006178.pub3.
- Te Welscher Y.M., van Leeuwen M.R., de Kruijff B. et al. Polyene antibiotic that inhibits membrane transport proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(28):11156–11159. DOI: 10.1073/pnas.1203375109.
- Darisipudi M.N., Allam R., Rupanagudi K.V., Anders H.J. Polyene macrolide antifungal drugs trigger interleukin-1 $\beta$  secretion by activating the NLRP3 inflammasome. *PLoS One*. 2011;6(5):e19588. DOI: 10.1371/journal.pone.0019588.
- Крыжановский С.А., Витнинова М.Б. Современные лекарственные средства. Новейший справочник. 3-е изд. М.: РИПОЛ классик; 2013.

## References

- Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(5):321–329. PMID: 29671516.
- Rogovskaya S.I. K voprosu ob optimizatsii lecheniya vul'vovaginal'nogo kandidoza. *Doktor.ru. Ginekologiya. Endokrinologiya*. 2014;(89):25–32 (in Russ.).
- Nnadi D.C., Singh S. The prevalence of genital *Candida* species among pregnant women attending antenatal clinic in a tertiary health center in North-west Nigeria. *Sahel Med J*. 2017;20:33–37. DOI: 10.4103/1118-8561.20433.
- Turner S.A., Butler G. The candida pathogenic species complex. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(9):a019778. DOI: 10.1101/cshperspect.a019778.
- Palmeira-de-Oliveira R., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015;92:105–122. DOI: 10.1016/j.addr.2015.06.008.
- Sardi J.C.O., Scorzoni L., Bernardi T. et al. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol*. 2013;62(1):10–24. DOI: 10.1099/jmm.0.045054-0.
- Murciano C., Moyes D.L., Rungllall M. et al. Evaluation of the role of *Candida albicans* agglutinin-like sequence (Als) proteins in human oral epithelial cell interactions. *PLoS One*. 2012;7:e33362. DOI: 10.1371/journal.pone.0033362.
- Silva S., Negri M., Henriques M. et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 2012;36(2):288–305. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
- Deorukhkar S.C., Saini S., Mathew S. Non-albicans *Candida* Infection: An Emerging Threat. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;2014:615958. DOI: 10.1155/2014/615958.
- Nobile C.J., Johnson A.D. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:71–92. DOI: 10.1146/annurev-micro-091014-104330.
- Ramage G., Rajendran R., Sherry L., Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol*. 2012;2012:528521. DOI: 10.1155/2012/528521.
- Blostein F., Levin-Sparenberg E., Wagner J., Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Annals of Epidemiology*. 2017;27(9):575–582. DOI: 10.1016/j.annepidem.2017.08.010.
- Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015;58(2):2–13. DOI: 10.1111/myc.12330.
- Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L. et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1366–1377. DOI: 10.1128/JCM.02117-09.
- Sherry L., Kean R., McCloud E. et al. Biofilms formed by isolates from recurrent vulvovaginal candidiasis patients are heterogeneous and insensitive to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9):e01065–17. DOI: 10.1128/AAC.01065-17.
- Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Modern features of vulvovaginal candidiasis and the choice of rational therapy outside and during pregnancy. *Russian journal of Woman and Child Health*. 2018;1:49–56. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56 (in Russ.).
- Bulik C.C., Sobel J.D., Nailon M.D. Susceptibility profile of vaginal isolates of *Candida albicans* prior to and following fluconazole introduction — impact of two decades. *Mycoses*. 2011;54:34–38. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2009.01752.x.
- Mohamadi J., Motaghi M., Panahi J. et al. Anti-fungal resistance in *Candida* isolated from oral and diaper rash candidiasis in neonates. *Bioinformatics*. 2014;10(11):667–670. DOI: 10.6026/97320630010667.
- Lortholary O., Desnos-Ollivier M., Sitbon K. et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:532–538. DOI: 10.1128/AAC.01128-10.
- Pfaller M.A., Castanheira M., Lockhart S.R. et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1199–1203. DOI: 10.1128/JCM.06112-11.
- WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. [Electronic resource]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf;jsessionid=4FBC55CE98DE36DE5A732F699E2277FD?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=4FBC55CE98DE36DE5A732F699E2277FD?sequence=1). Access date: 20.06.2019.
- Malbakhova E.T., Arzumanyan V.G., Komissarova L.M., Baev O.R. Natamycin and azole preparations: clinical and laboratory efficacy in non-pregnant vulvovaginal candidiasis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012;3(11):56–62 (in Russ.).
- Rakhmatulina M.R., Tsoi E.G. Modern indicators of the resistance of fungi of the genus *Candida* to antimycotic drugs. *Farmateka. Dermatologia*. 2017; S1 (17):22–25 (in Russ.).
- Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*. 2015;58(2):2–13. DOI: 10.1111/myc.12330.

25. Malova I.O., Petrulin D.D. Natamycin is an antifungal agent of the class of polyene macrolides with unusual properties. Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;(3):161–184 (in Russ.).
26. Urogenital candidiasis. Clinical guidelines. M.; 2016. 22 s. (in Russ.).
27. Sherrard J, Wilson J, Donders G. et al. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. 2018.
28. Nurbhai M., Grimshaw J., Watson M. et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4): CD002845. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2.
29. Paszkowski T. Effectiveness of the three-day course of natamycin for acute episodes of uncomplicated vaginal candidiasis. Przegląd Menopauzalny. 2009;3:137–142.
30. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. The possibility of using natamycin in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1:76–81. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-76-81 (in Russ.).
31. Belayneh M., Sehn E., Korownyk C. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Can Fam Physician. 2017;63(6):455. PMID: 28615397.
32. Malova I.O., Kuznetsova Yu.A. Modern features of the clinical course of urogenital candidiasis and analysis of antimycotic sensitivity of fungi of the genus Candida. Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;2:68–75 (in Russ.). DOI: 10.25208/0042-4609-2015-0-2-68-75.
33. Nikolaeva O.A., Nikolaev I.I., Borovkova L.V. et al. Experience using natamycin during pregnancy. Meditsinskiy sovet. 2016;5:132–134 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-05-132-134.
34. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Ermolaeva A.S. Vulvovaginal candidiasis during pregnancy (features of therapy in the first trimester). Obstetrics and gynecology. 2018;56:116–121 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.5.116-121.
35. Mozgovaya E.V., Talalayeva N.E., Marugina E.A., Rybina E.V. Antimycotic therapy of vulvovaginal candidiasis in pregnant women. Doctor.ru Gynecologiya, endocrinologiya. 2015;2014;8(1):57–63 (in Russ.).
36. Grechkanov G.O., Nikolaev O.A., Semennikov M.V. et al. Finding ways to optimize the management of gestational, generic, and postpartum periods in women with vulvovaginal candidiasis. Meditsinskiy al manakh. 2016;5(45):38–41 (in Russ.).
37. Roberts C.L., Algert C.S., Rickard K.L., Morris J.M. Treating vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: protocol for a systematic review and meta-analysis. BMC. Systematic Reviews. 2015;4:31. DOI: 10.1186/s13643-015-0018-2.
38. Sangkomkarn U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. Cochrane Database Syst Rev. 2015;1(2): CD006178. DOI: 10.1002/14651858.CD006178.pub3.
39. Te Welscher Y.M., van Leeuwen M.R., de Kruijff B. et al. Polyene antibiotic that inhibits membrane transport proteins. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(28):11156–11159. DOI: 10.1073/pnas.1203375109.
40. Darisipudi M.N., Allam R., Rupanagudi K.V., Anders H.J. Polyene macrolide antifungal drugs trigger interleukin-1 $\beta$  secretion by activating the NLRP3 inflammasome. PLoS One. 2011;6(5): e19588. DOI: 10.1371/journal.pone.0019588.
41. Kryzhanovsky S.A., Vitinova M.B. Modern medicines. Newest reference. 3rd ed. M.: RIPO classic; 2013 (in Russ.).

## Сведения об авторе:

*Дикке Галина Борисовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.*

*АЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева». 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литера М.*

**Контактная информация:** Дикке Галина Борисовна, e-mail: galadikke@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 08.07.2019.

## About the author:

*Galina B. Dikke — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.*

*Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev. 22, letter M, Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190013, Russian Federation.*  
**Contact information:** Galina B. Dikke, e-mail: galadikke@yandex.ru. **Financial Disclosure:** author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 08.07.2019.



*Прима\*  
в лечении  
молочницы*



- ПРИМАФУНГИН® – фунгицидное действие в отношении дрожжеподобных грибов:<sup>1</sup> Candida albicans и non-albicans
- Резистентность к натамицину в клинической практике не встречается<sup>1</sup>
- Не оказывает системного действия<sup>1</sup>
- Применение натамицина возможно с 1-го триместра беременности и в период грудного вскармливания<sup>1,2</sup>



СУППОЦИР АМ – оптимальная основа суппозитория, которая расплавляется под действием температуры тела и способствует равномерному распределению активной субстанции.<sup>3</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению. 2. Федеральные клинические рекомендации по лечению больных урогенитальным кандидозом //РОДВК, РОАГ/ Москва, 2015.  
 3. «Gattefosse» - производитель и поставщик специальных ингредиентов в здравоохранении, <http://www.gattefosse.com>. \* - Входит в TOP-3 продаж натамицина по данным DSM, 2018.



**ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**