

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз на фоне пандемии COVID-19: алгоритм ведения пациенток

Н.М. Назарова✉, <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>, grab2@yandex.ru

К.И. Гусаков, <https://orcid.org/0000-0003-3895-8225>, kigusakov@gmail.com

С.В. Павлович, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, st.pavlovich@mail.ru

Э.Р. Довлетханова, <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>, eldoc@mail.ru

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

Резюме

В обзорной статье представлены данные о распространенности кандидоза различной локализации на фоне перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). Проанализированы предрасполагающие факторы, провоцирующие развитие и рецидивирование кандидоза у пациентов после терапии коронавирусной инфекции. В отделениях интенсивной терапии (ОИТ) *Candida* является одним из наиболее часто встречающихся патогенов, которые поражают от 6 до 10% пациентов, и некоторые исследования отметили тенденцию к увеличению кандидемии. Проанализированные нами данные литературы показали, что среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 наиболее распространенными видами грибковой инфекции являлись *C. albicans*, далее *C. auris*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *S. cerevisiae*, *C. krusei* и *Rhodotorula spp.* Причиной смерти наиболее часто являлись виды *Candida non-albicans*, в частности *C. glabrata*, *C. auris*. В схемах лечения пациентов с COVID-19 ранее использовались антибиотики, в настоящее время все чаще используются кортикостероиды, которые оказывают иммуносупрессивное действие и, соответственно, предрасполагают к развитию кандидоза. Повреждение эпителия, вызванное SARS-CoV-2, также способствует прикреплению *Candida* к базальной мембране, вызывая в последующем развитие кандидоза слизистых оболочек. Поскольку системный и местный кандидозы обусловлены общими иммунными механизмами, которые затрагивает коронавирусная инфекция, вульвовагинальный кандидоз (ВВК) может рецидивировать на фоне терапии COVID-19. Своевременная диагностика и лечение грибковых инфекций у пациентов, перенесших COVID-19, имеют первостепенное значение для достижения положительного клинического результата. Представлены алгоритм ведения пациенток при рецидивирующем ВВК, принципы действия противогрибковых препаратов, их приемлемость и эффективность.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, лечение, антимикотики, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Назарова Н.М., Гусаков К.И., Павлович С.В., Довлетханова Э.Р. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз на фоне пандемии COVID-19: алгоритм ведения пациенток. *Медицинский совет.* 2021;(13):177–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-177-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recurrent vulvovaginal candidiasis during COVID-19 pandemic: medical algorithm

Niso M. Nazarova✉, <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>, grab2@yandex.ru

Kirill I. Gusakov, <https://orcid.org/0000-0003-3895-8225>, kigusakov@gmail.com

Stanislav V. Pavlovich, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, st.pavlovich@mail.ru

Elmira R. Dovletkhanova, <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>, eldoc@mail.ru

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

Abstract

The review article presents data on the prevalence of candidiasis of various localization against the history of coronavirus infection (COVID-19). The predisposing factors for the development and recurrence of candidiasis in patients after therapy for coronavirus infection have been analysed. *Candida* is one of the most common pathogens in intensive care units (ICUs), affecting 6 to 10% of patients, and some studies have reported an increasing trend in the prevalence of candidemia. The literature data that we analysed showed that the most common types of fungal infection among patients with a severe course of COVID-19 were *C. albicans*, then *C. auris*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *S. cerevisiae*, *C. krusei* and *Rhodotorula spp.* *Candida non-albicans* species, in particular *C. glabrata*, *C. auris*, were the most common causes of death. The previous treatment regimens for patients with COVID-19 included antibiotics, but at present time corticosteroids are more often used, which have an immunosuppressive effect and, accordingly, predispose to the development of candidiasis. The epithelial injury caused by SARS-CoV-2 also enables *Candida* to attach to the basement membrane, subsequently triggering the development of mucosal candidiasis. As the systemic

and local candidiasis are conditioned by common immune mechanisms that are affected by coronavirus infection, vulvovaginal candidiasis (VVC) may recur during COVID-19 therapy. The timely diagnosis and treatment of fungal infections in patients who underwent COVID-19 are crucial for achieving a positive clinical outcome. The article provides an algorithm for the management of patients with recurrent VVC, the principles of action of antifungal drugs, their acceptability and efficacy.

Key words: recurrent vulvovaginal candidiasis, treatment, antimycotics, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Nazarova N.M., Gusakov K.I., Pavlovich S.V., Dovletkhanova E.R. Recurrent vulvovaginal candidiasis during COVID-19 pandemic: medical algorithm. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):178–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-177-184>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально признала новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) пандемией в марте 2020 г. Распространение вируса продолжается и в настоящее время. На момент написания статьи за весь период пандемии было зарегистрировано 93,3 млн инфицированных COVID-19, из них 2 млн – подтвержденные смертельные исходы.

С начала пандемии изучение коронавируса и его осложнений моментально стало самым популярным научным направлением в мире: всего за один год было опубликовано более 100 тыс. статей в PubMed и Google Scholar – и это только на английском языке.

Коронавирусы (SARS-CoV-2) представляют собой одноцепочечные вирусы, которые используют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) имеющиеся во многих органах: глазах, носовых ходах, полости рта, легких, сердце, почках, мочевом пузыре, коже, мозге, щитовидной железе, печени, желчном пузыре, желудке, поджелудочной железе, кишечнике, женской и мужской репродуктивных системам как для проникновения в организм хозяина, так и для закрепления в нем [1].

КАНДИДОЗ И COVID-19: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Следует отметить, что наличие связывающих рецепторов к SARS-CoV-2 в разных тканях определяет спектр клинических проявлений. Анализ 13 исследований лабораторно подтвержденных случаев SARS-CoV-2, проведенных в Китае, продемонстрировал распространенность ассоциированных с COVID-19 бактериальных, вирусных и грибковых коинфекций [2].

Заболевание COVID-19 связано с увеличением провоспалительных маркеров, таких как интерлейкин (IL) 1, IL-6, и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), меньшей экспрессией интерферона- γ (IFN γ) и меньшим количеством клеток CD4 и CD8, что приводит к увеличению восприимчивости к бактериальным и грибковым инфекциям [3].

По мере течения эпидемического процесса, связанного с новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, вызывающим острый респираторный синдром, накапливаются и систематизируются сведения о заболеваемости и относительно отдаленных последствиях перенесенной болезни. Целый ряд исследователей рассматривает вторичные

осложнения течения коронавирусной инфекции, в т. ч. грибковые и в частности вызванные грибами рода *Candida*.

Грибы рода *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*) являются наиболее распространенными видами грибов, населяющих различные поверхности слизистых оболочек, кожи, дыхательных путей, пищеварительной тракта и мочевыводящих путей [4, 5]. Грибы *Candida* являются условно-патогенными микроорганизмами, соответственно, они обладают факторами вирулентности, позволяющими им вызывать различные инфекции, особенно в условиях снижения иммунного ответа [5]. В подобных условиях *Candida* способны провоцировать заболевания кожи (хронический кандидоз кожи), поражения слизистых оболочек (кандидоз полости рта, вульвовагинальный кандидоз (ВВК)), а также тяжелые поражения внутренних органов – инвазивный кандидоз. В отделениях интенсивной терапии (ОИТ) *Candida* является одним из наиболее часто встречающихся патогенов, поражающих от 6 до 10% пациентов. В некоторых исследованиях отмечена нарастающая тенденция к увеличению кандидемии [6].

Поиск исследований в Google Scholar и PubMed показал, что среди пациентов с COVID-19 данные о распространенности кандидоза различной локализации различались в зависимости от страны и даже региона и составили в Испании 0,7% (7/989), Индии 2,5% (15/596), Иране 5% (53/1059), Италии 8% (3/43), Великобритании 12,6% (17/135) и Китае 23,5% (4/17) соответственно [7–12]. Результаты проведенного в Иране исследования показали относительно низкую частоту случаев кандидоза полости рта среди пациентов с COVID-19 (53/1059), однако пациенты с развившимся острым респираторным синдромом не были включены в исследование [9]. Ранее проведенное в Италии исследование сообщило о трех случаях кандидемии среди пациентов с тяжелой формой COVID-19. Катетеризация центральных вен (32/43; 74,5%), прием антибактериальной терапии (26/43; 60,5%) и стероидов (13/43; 13,2%) были одними из наиболее значимых факторов риска. В целом уровень смертности от вторичных осложнений, обусловленных инфекцией *Candida*, составил 46% (20/43) и варьировался в зависимости от вида проводимой терапии. Установлено, что уровень смертности при вторичной кандидемии выше у тяжелобольных пациентов с COVID-19 (от 25,8 до 30,9% [13]).

Причиной смерти наиболее часто являлись виды *Candida non-albicans*, в частности *C. glabrata* (2/2; 100%),

C. auris (6/10; 60%). В то же время инфицирование *C. albicans* отмечалось у 42% (8/19) пациентов, а связь с более высоким уровнем смертности по сравнению с инфицированием *Candida non-albicans* не была установлена [14, 15].

Многочисленные исследования показали, что среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 наиболее распространенными видами грибковой инфекции являются *C. albicans* (19/43; 44,1%), далее *C. auris* (10/43; 23,2%), *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *S. cerevisiae* (2/43; 4,6% соответственно), *C. krusei* и *Rhodotorula spp.* (1/43; по 2,3% соответственно) [8, 11, 16–18].

Ряд авторов рассматривает две группы факторов риска развития инвазивного кандидоза. Первая группа – предрасполагающие факторы, к которым относят сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность, хирургические вмешательства, прием нескольких антибиотиков, длительность пребывания в ОИТ > 7 дней, перенесенные абдоминальные инфекции [19–21], длительное использование центральных венозных катетеров в ОИТ. Все эти факторы составляют высокий риск заражения *Candida auris* и *C. parapsilosis* [22–25].

Вторая группа факторов риска – колонизация кожи и слизистых оболочек *Candida* [26]. Так, *Candida* была выявлена в дыхательных путях у 20% пациентов после 48 ч нахождения на ИВЛ [27].

До 94% госпитализированных пациентов с COVID-19 получают антибактериальные препараты [28, 29], что также может способствовать ускорению колонизации *Candida* и развитию кандидоза. Дополнительно в схемах лечения пациентов с COVID-19 все чаще используются кортикостероиды, которые оказывают иммуносупрессивное действие на нейтрофилы, моноциты и макрофаги и, соответственно, становятся еще одним предрасполагающим фактором грибкового поражения [30].

Повреждение эпителия, вызванное SARS-CoV-2, также способствует прикреплению *Candida* к базальной мембране, вызывая в дальнейшем развитие кандидоза слизистых оболочек. Патогенез заболевания, вызываемого дрожжевыми грибами, включает в себя адгезию возбудителя к поверхности слизистой оболочки с ее последующей колонизацией и инвазией в тканевые структуры, преодолением эпителиального барьера, сосудистой стенки и проникновением в сосуды, что приводит к гематогенной диссеминации и органному поражению. В зависимости от глубины поражения тканей выделяют поверхностные и инвазивные микозы. Быстрое образование псевдомицелия является одним из факторов вирулентности грибов.

Так, у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 чаще наблюдались серьезные поражения слизистой полости рта (язвы, эрозии, папулезные высыпания, трещины и т. д.). Оппортунистические инфекции, стресс, подавление иммунитета, васкулит и вторичная гипервоспалительная реакция явились наиболее важными предрасполагающими факторами возникновения поражений полости рта у пациентов с COVID-19. Наиболее часто установленным диагнозом в таких случаях явились стоматит, кандидоз, васкулит, некротический пародонтоз и т. д.

Следует отметить, что оральные поражения в 68% случаев сопровождались выраженными клиническими симптомами и встречались у 49% женщин и 51% мужчин [31].

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО КАНДИДОЗОВ НА ФОНЕ COVID-19

Как известно, иммунная система состоит из двух частей: приобретенного иммунитета (клеточного и гуморального), важную роль в котором играют Т- и В-лимфоциты, и врожденного иммунитета, включающего другие типы иммунных клеток, например, гранулоциты, моноциты, макрофаги и NK-клетки. Существуют также и другие клетки иммунной системы, например антигенпредставляющие дендритные клетки и тучные клетки.

В исследовании С.С. Lai et al. была выявлена высокая распространенность ассоциированных с COVID-19 коинфекций, вызванных не только бактериями и вирусами, но и грибами [2]. Подобная высокая частота коинфекции связана с особенностями течения коронавирусной инфекции. Так, при тяжелом течении COVID-19 отмечается увеличение провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, ФНО- α , снижение экспрессии IFN γ , что и приводит к повышению восприимчивости организма к бактериальным и грибковым инфекциям. У большинства (85%) пациентов с коронавирусной инфекцией выявляется стойкая лимфопения [32]: отмечается значительное снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, CD4+ и CD8+ Т-клеток, играющих важную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Именно поэтому болеющие COVID-19 (или перенесшие его) пациенты имеют крайне высокий риск развития оппортунистических инфекций, таких как кандидоз.

Для грибов рода *Candida* характерны вегетативное размножение почкованием и образование нитей псевдомицелия (кроме *C. glabrata*). Кандиды обладают многочисленными факторами патогенности, которые проявляются в полной мере в условиях нарушений в системе антимикробной резистентности организма.

РЕЦИДИВИРОВАНИЕ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ COVID-19

Известно, что одним из предрасполагающих факторов, которые могут привести к развитию и рецидивированию кандидоза, является уменьшение количества влагалищного экссудата, которое способствует колонизации влагалища грибковой флорой.

Слизистая оболочка влагалища содержит большое количество эпителиальных клеток, дендритоподобных клеток Лангерганса, макрофагов и Т-лимфоцитов. Клеточный иммунитет обеспечивается мононуклеарными клетками и Т-лимфоцитами, которые осуществляют основную защитную функцию как при системном кандидозе, так и при кандидозе слизистых оболочек.

В связи с этим среди гинекологических пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, все чаще встречается рецидивирующий ВВК – грибковое поражение слизистой вульвы и влагалища с яркой клинической картиной. ВВК вызывает усиление лейкоореи, зуд

вульвы, жгучей боли, боли при мочеиспускании и половом акте, а также серьезно влияет на физическое и психическое благополучие большинства женщин.

На долю ВВК приходится 1/3 всех случаев вульвовагинитов, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. Так, 70% женщин репродуктивного возраста сообщают о наличии ВВК в какой-то момент своей жизни, при этом у 8% женщин заболевание приобретает рецидивирующий характер [33–36].

Наиболее распространенным возбудителем, вызывающим заболевание, является *C. albicans* (примерно в 90% случаев), а большинство остальных случаев вызывается *Candida glabrata*. Из-за широкой доступности безрецептурных методов лечения многие пациенты с ВВК не обращаются за медицинской помощью. Результаты многих исследований показывают, что самодиагностика и самолечение в большинстве случаев являются ошибочными.

Одним из основных факторов риска рецидивирования ВВК являются использование антибиотиков широкого спектра действия, а также терапия эстрогенами, повышение уровня эндогенных эстрогенов (беременность, ожирение), сахарный диабет, иммуносупрессия (химиотерапия, после трансплантации органов), ВИЧ-инфекция.

Тем не менее, у ряда пациенток с рецидивирующим ВВК (более четырех эпизодов, подтвержденных микробиологическим исследованием) очевидные факторы риска не выявляются, и причины рецидивирования процесса не ясны. Так, ряд исследователей полагает, что в патогенезе рецидивирующего ВВК (РВВК) играет роль неполноценность иммунной реакции организма на внедрение грибов. Показано, что развитие грибковой инфекции связано со снижением иммунного ответа, что может быть обусловлено ингибирующим влиянием грибов на иммунную систему или генетическими нарушениями, ведущими к формированию неполноценного иммунного ответа.

Осложненное течение ВВК, при котором данное заболевание носит хронический рецидивирующий характер, нередко протекает на фоне сопутствующих патологий: сахарного диабета, патологии щитовидной железы, хронических заболеваний, иммунодефицитных состояний и COVID-19.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

Своевременная диагностика и лечение грибковых инфекций у пациентов, перенесших COVID-19, имеют первостепенное значение для достижения положительного клинического результата. Тактика ведения пациентов с COVID-19 и сопутствующей грибковой инфекцией аналогична ведению пациентов без COVID-19 (*табл.*).

В настоящее время для терапии инвазивного кандидоза используется относительно новая группа полусинтетических противогрибковых препаратов – эхинокандины, механизм действия которых связан с ингибированием 1,3-β-глюкан-синтазы – фермента, который участвует в построении клеточной стенки грибов. Также в терапии применяются флуконазол, вориконазол, позаконазол, альтернативной линией является изавуконазол [37–40].

По данным метаанализа 41 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности противогрибковых препаратов флуконазола, клотримазола, миконазола, итраконазола, кетоконазола, эконазола, бутоконазола, тербинафина и терконазола при лечении ВВК получены следующие результаты: большую эффективность, чем плацебо, у пролеченных пациентов показали флуконазол (отношение шансов (OR) = 6,45, 95%-й доверительный интервал (95% CrI): 4,42–9,41), клотримазол (OR = 2,99, 95% CrI: 1,61–5,55), миконазол (OR = 5,96, 95% CrI: 3,17–11,2), итраконазол (OR = 2,29, 95% CrI: 1,21–4,33), кетоконазол (OR = 2,40, 95% CrI: 1,55–3,71), бутоконазол (OR = 1,18, 95% CrI: 1,06–1,31) и терконазол (OR = 5,60, 95% CrI: 2,78–11,3) [41]. Величина поверхности под кумулятивной кривой ранжирования каждого препарата была следующей: плацебо (0,5%), флуконазол (91,5%), клотримазол (61,8%), миконазол (33,8%), итраконазол (50,5%), кетоконазол (42,8%), эконазол (46,8%), бутоконазол (82,2%), тербинафин (20,9%) и терконазол (65,0%) [41].

В настоящее время для лечения ВВК в клинической практике в основном используются препараты с пиррольным кольцом, такие как имидазолы и триазолы. Механизм их действия связан с ингибированием синтеза эргостерина в грибах и таким образом разрушением целостности клеточной мембраны грибов и достижением противогрибкового эффекта [42, 44]. Наиболее распространенными препаратами, представленными имидазолами, являются клотримазол, кетоконазол и миконазол. Триазолы представлены флуконазолом и итраконазолом.

Кетоконазол 400 мг (вагинальные свечи Ливарол) – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия для местного применения. Оказывает фунгицидное и фунгистатическое действия в отношении дерматофитов и дрожжевых и дрожжеподобных грибов (*Candida spp.*). Препарат также активен в отношении стафилококков и стрептококков. Преимуществом интравагинального введения является незначительная системная абсорбция препарата. Показаниями к его применению являются лечение острого и рецидивирующего вагинального кандидоза, профилактика возникновения грибковых вульвовагинитов на фоне лечения антибактериальными и другими препаратами, нарушающими нормоценоз влагалища.

В исследовании оценки специфического фармакологического действия антимикотических препаратов *in vitro* Е.И. Касихиной и др. [44] отмечалось, что зоны ингибиции роста грибов, образующиеся вследствие воздействия кетоконазола, были достоверно больше, чем при воздействии препаратами, содержащими итраконазол, эконазол, натамицин и сертаконазол ($t = 2,3, p < 0,05$). В экспериментах с *C. albicans* зоны торможения роста были достоверно больше при воздействии кетоконазолом, чем эконазолом, натамицином, итраконазолом и сертаконазолом. Статистически недостоверным было различие зоны торможения роста дрожжей при воздействии препаратов, содержащих кетоконазол, клотримазол и бутоконазол ($t = 1,9, p = 0,1$). Чувствительность к изучаемым антимикотикам для *C. albicans* (в порядке убывания активности препарата)

- **Таблица.** Алгоритм ведения при вульвовагинальном кандидозе
- **Table.** Algorithm for the management of vulvovaginal candidiasis

МКБ-10 В37 Кандидоз В37.3 Кандидоз вульвы и вагины В37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций В37.9 Кандидоз неуточненный N77.1 Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях N76.0 Острый вагинит N73.3 Подострый и хронический вагинит N51.2 Кандидозный баланит	
Классификация	<ul style="list-style-type: none"> • неосложненный (острый) ВВК вызывается <i>C. albicans</i>, является впервые выявленным или развивающимся спорадически (менее 4 раз в год); • осложненный (рецидивирующий) ВВК вызывается <i>C. albicans</i> и <i>Candida non-albicans</i>, является рецидивирующим (развивается 4 и более раза в год)
Жалобы	творожистые выделения, зуд, жжение в области вульвы и влагалища, болезненность во влагалище, диспареуния, дизурия
Клиника	<ul style="list-style-type: none"> • отек, гиперемия слизистой оболочки, беловатый налет, трещины кожных покровов и слизистых в области вульвы, задней спайки и перианальной области; • при рецидивирующем ВВК: сухость, скудные беловатые выделения из влагалища, атрофия, лихенификация
Диагностика	<ul style="list-style-type: none"> • микроскопия нативных препаратов или микроскопия мазков, окрашенных по Граму; • культуральное исследование (посев материала на селективную питательную среду Сабуро); • молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и (или) РНК <i>Candida spp.</i>
Материал для исследования	Отделяемое влагалища
Лечение ВВК Показания: обнаружение <i>Candida spp.</i> у женщин с симптомами ВВК	<p>Неосложненный (острый) ВВК</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кетоконазол 400 мг (Ливарол) – вагинальные свечи 1 раз в сутки в течение 7–10 дней; • Клотримазол – вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 3 дней; • Клотримазол – вагинальная таблетка 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней; • Клотримазол – крем 1% 5 г 1 раз в сутки перед сном в течение 7–14 дней; • Клотримазол – крем 1% 1 раз в сутки перед сном в течение 6 дней; • Натамицин – вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней; • Миконазол – вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней; • Бутоконазол – крем 2% 5 г 1 раз в сутки перед сном однократно; • Итраконазол – вагинальная таблетка 200 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 10 дней; • Флуконазол – 150 мг однократно; • Итраконазол – 200 мг 1 раз в день в течение 3 дней <p>Хронический рецидивирующий ВВК (лечение проводится в два этапа)</p> <p><u>Первый этап:</u> лечение рецидива ВВК</p> <ul style="list-style-type: none"> • Флуконазол – 150 мг <i>per os</i> 3 дозы с интервалом 72 ч (1-й, 4-й и 7-й дни) • Кетоконазол 400 мг (Ливарол) – вагинальные свечи 1 раз в сутки в течение 10–14 дней; <p><u>Второй этап:</u> профилактика рецидивов (поддерживающая терапия) в течение 6 месяцев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Натамицин – вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю; • Клотримазол – вагинальная таблетка 500 мг один раз в неделю; • Флуконазол – 150 мг перорально 1 раз в неделю
Обследование и лечение полового партнера	Лечение партнера/партнеров мужского пола в отсутствие симптомов не требуется

представлена в следующей последовательности: кетоконазол, бутоконазол/клотримазол, натамицин, эконазол, сертаконазол, итраконазол. Следует отметить, что для врачей особенно важна оценка эффективности топических препаратов именно по отношению к *C. albicans*, так как этот микроорганизм является основным возбудителем ВВК.

Лечение ВВК требует наличия достаточного количества лекарств, способных проникать в глубокие ткани слизистой, чтобы достичь укоренившихся инфекций *Candida* и снизить вероятность рецидива. Повышение растворимости кетоконазола является первым шагом в разработке эффективной системы его доставки для увеличения доступности на месте действия. Более того, улучшение растворимости и доступности кетоконазола может помочь проникнуть в биопленки *Candida*, если они есть [45].

Выводы

Для практикующих врачей вопрос диагностики и лечения ВВК снова становится крайне актуальной темой в связи с пандемией коронавирусной инфекции. По имеющимся в настоящее время данным, тактика ведения пациентов с COVID-19 и сопутствующей грибковой инфекцией аналогична алгоритму ведения пациентов без COVID-19. Для лечения ВВК используются препараты с пиррольным кольцом: имидазолы и триазолы, механизм действия которых заключается в разрушении целостности клеточной мембраны грибов.



Поступила / Received 02.08.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2021
 Принята в печать / Accepted 24.08.2021

- Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>.
- Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-Infections among Patients with COVID-19: The Need for Combination Therapy with Non-Anti-SARS-CoV-2 Agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(4):505–512. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>.
- Pemán J., Ruiz-Gaitán A., García-Vidal C., Salavert M., Ramírez P., Puchades F. et al. Fungal Co-Infection in COVID-19 Patients: Should We Be Concerned? *Rev Iberoam Micol.* 2020;37(2):41–46. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.07.001>.
- Hallen-Adams H.E., Suhr M.J. Fungi in the Healthy Human Gastrointestinal Tract. *Virulence.* 2017;8(3):352–358. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1247140>.
- Rolling T., Hohl T.M., Zhai B. Minority Report: the Intestinal Mycobiota in Systemic Infections. *Curr Opin Microbiol.* 2020;56:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.05.004>.
- Lortholary O., Renaudat C., Sitbon K., Madec Y., Denoëud-Ndam L., Wolff M. et al. Worrying Trends in Incidence and Mortality of Candidemia in Intensive Care Units (Paris Area, 2002–2010). *Intensive Care Med.* 2014;40(9):1303–1312. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3408-3>.
- García-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., García-Poutou N., Chumbita M. et al. Incidence of Co-Infections and Superinfections in Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.
- Chowdhary A., Tarai B., Singh A., Sharma A. Multidrug-Resistant Candida auris Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(11):2694–2696. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>.
- Salehi M., Ahmadi K., Mahmoudi S., Kalantari S., Jamalimoghdamshahkhalil S., Izadi A. et al. Oropharyngeal candidiasis in Hospitalised COVID-19 Patients from Iran: Species Identification and Antifungal Susceptibility Pattern. *Mycoses.* 2020;63(8):771–778. <https://doi.org/10.1111/myc.13137>.
- Antinori S., Bonazzetti C., Gubertini G., Capetti A., Pagani C., Morena V. et al. Tocilizumab for Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 Pneumonia: An Increased Risk for Candidemia? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102564. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102564>.
- White P.L., Dhillon R., Cordey A., Hughes H., Faggian F., Soni S. et al. A National Strategy to Diagnose COVID-19 Associated Invasive Fungal Disease in the ICU. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1298. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M., Robichaux C., Kraft C., Jacob J.T. et al. ICU and Ventilator Mortality among Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e799–e804. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457>.
- Arastehfar A., Daneshnia F., Hafez A., Khodavaisy S., Najafzadeh M.J., Charsizadeh A. et al. Antifungal Susceptibility, Genotyping, Resistance Mechanism, and Clinical Profile of Candida tropicalis Blood Isolates. *Med Mycol.* 2020;58(6):766–773. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz124>.
- Ko J.H., Jung D.S., Lee J.Y., Kim H.A., Ryu S.Y., Jung S.I. et al. Poor prognosis of Candida tropicalis among non-albicans candidemia: a retrospective multicenter cohort study, Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;95(2):195–200. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.05.017>.
- Ventoulis I., Sarmourli T., Amoiridou P., Mantzana P., Exindari M., Gioula G., Vyzantiadis T.A. Bloodstream Infection by *Saccharomyces cerevisiae* in Two COVID-19 Patients after Receiving Supplementation of *Saccharomyces* in the ICU. *J Fungi (Basel).* 2020;6(3):98. <https://doi.org/10.3390/jof6030098>.
- Posteraro B., Torelli R., Vella A., Leone P.M., De Angelis G., De Carolis E. et al. Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infection Complicating COVID-19: A Fatal Case Report. *J Fungi (Basel).* 2020;6(3):163. <https://doi.org/10.3390/jof6030163>.
- Al-Hatmi A.M.S., Mohsin J., Al-Huraizi A., Khamis F. COVID-19 associated Invasive Candidiasis. *J Infect.* 2021;82(2):e45–e46. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.005>.
- Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1445–1456. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399>.
- Schelenz S. Management of Candidiasis in the Intensive Care Unit. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(Suppl 1):i31–i34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm430>.
- Pappas P.G., Lionakis M.S., Arendrup M.C., Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J. Invasive Candidiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
- Chow N.A., Gade L., Tsay S.V., Forsberg K., Greenko J.A., Southwick K.L. et al. Barrett Multiple Introductions and Subsequent Transmission of Multidrug-Resistant *Candida auris* in the USA: A Molecular Epidemiological Survey. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(12):1377–1384. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30597-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30597-8).
- Eyre D.W., Sheppard A.E., Madder H., Moir I., Moroney R., Quan T.P. et al. A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1322–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714373>.
- Chowdhary A., Sharma A. The Lurking Scourge of Multidrug Resistant *Candida auris* in Times of COVID-19 Pandemic. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:175–176. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.06.003>.
- Tóth R., Nosek J., Mora-Montes H.M., Gabaldon T., Bliss J.M., Nosanchuk J.D. et al. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00111–e00118. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-18>.
- Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk E., Auckenthaler R. *Candida* Colonization and Subsequent Infections in Critically Ill Surgical Patients. *Ann Surg.* 1994;220(6):751–758. <https://doi.org/10.1097/0000658-199412000-00008>.
- Azoulay E., Timsit J.F., Tafflet M., de Lencastre A., Darmon M., Zahar J.R. et al. *Candida* Colonization of the Respiratory Tract and Subsequent Pseudomonas Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* 2006;129(1):110–117. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.110>.
- Romo J.A., Kumamoto C.A. On Commensalism of *Candida*. *J Fungi (Basel).* 2020;6(1):16. <https://doi.org/10.3390/jof6010016>.
- Bertolini M., Ranjan A., Thompson A., Diaz P.I., Sobue T., Maas K., Dongari-Bagtzoglou A. *Candida albicans* Induces Mucosal Bacterial Dysbiosis That Promotes Invasive Infection. *PLoS Pathog.* 2019;15(4):e1007717. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007717>.
- Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jenks J.D., Koehler P., Krause R. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi (Basel).* 2020;6(2):91. <https://doi.org/10.3390/jof6020091>.
- Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Afshar M. Oral Manifestations of COVID-19 Disease: A Review Article. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14578. <https://doi.org/10.1111/dth.14578>.
- Salehi M., Ahmadi K., Badali H., Khodavaisy S. Opportunistic Fungal Infections in the Epidemic Area of COVID-19: A Clinical and Diagnostic Perspective from Iran. *Mycopathologia.* 2020;185(4):607–611. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00472-7>.
- Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and Vaginal Microecology: Fact or Fancy? *BMC Womens Health.* 2019;19(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0723-4>.
- Aquirre-Quinonero A., Castillo-Sedano I.S., Calvo-Muro F., Canut-Blasco A. Accuracy of the BD MAX™ Vaginal Panel in the Diagnosis of Infectious Vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(5):877–882. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-05480-8>.
- Ahangari F., Farshbaf-Khalili A., Javadzadeh Y., Adibpour M., Sadeghzadeh Oskouei B. Comparing the Effectiveness of Salvia officinalis, clotrimazole and Their Combination on Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(4):897–907. <https://doi.org/10.1111/jog.13918>.
- Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A. et al. Vulvovaginal candidiasis: Histologic Lesions Are Primarily Polymicrobial and Invasive and Do Not Contain Biofilms. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):91.e1–91.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.023>.
- Koehler P., Arendrup M.C., Arikian-Akdagli S., Bassetti M., Bretagne S., Klingspor L. et al. ECMM CandiReg-A Ready to Use Platform for Outbreaks and Epidemiological Studies. *Mycoses.* 2019;62(10):920–927. <https://doi.org/10.1111/myc.12963>.
- Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T., Garbino J., Kullberg B.J., Lortholary O. et al. ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012: Non-Neutropenic Adult Patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 7):19–37. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12039>.
- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1–e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
- Хашукоева 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. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.88-92>.
- Qin F., Wang Q., Zhang C., Fang C., Zhang L., Chen H. et al. Efficacy of Antifungal Drugs in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1893–1901. <https://doi.org/10.2147/IDR.S175588>.
- Lalla R.V., Dongari-Bagtzoglou A. Antifungal Medications or Disinfectants for Denture Stomatitis. *Evid Based Dent.* 2014;15(2):61–62. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401032>.
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Чурганова А.А., Богачева Н.А. Усовершенствованные подходы в лечении осложненного бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2018;(12):142–148. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.142-148>.

44. Касихина Е.И., Заславская М.И., Мухина И.В. Сравнительный анализ фунгицидного действия интравагинальных антимикотиков на грибы рода *Candida in vitro*. *Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии*. 2012;11(2):11–16. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2012/tom-11-nomer-2/9378>.
45. Abd Ellah N.H., Abdel-Aleem J.A., Abdo M.N., Abou-Ghadir O.F., Zahran K.M., Hetta H.F. Efficacy of Ketoconazole Gel-Flakes in Treatment of Vaginal Candidiasis: Formulation, *in vitro* and Clinical Evaluation. *Int J Pharm*. 2019;567:118472. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118472>.

References

- Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>.
- Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-Infections among Patients with COVID-19: The Need for Combination Therapy with Non-Anti-SARS-CoV-2 Agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(4):505–512. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>.
- Pemán J., Ruiz-Gaitán A., García-Vidal C., Salavert M., Ramírez P., Puchades F. et al. Fungal Co-Infection in COVID-19 Patients: Should We Be Concerned? *Rev Iberoam Micol*. 2020;37(2):41–46. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.07.001>.
- Hallen-Adams H.E., Suhr M.J. Fungi in the Healthy Human Gastrointestinal Tract. *Virulence*. 2017;8(3):352–358. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1247140>.
- Rolling T., Hohl T.M., Zhai B. Minority Report: the Intestinal Mycobiota in Systemic Infections. *Curr Opin Microbiol*. 2020;56:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.05.004>.
- Lortholary O., Renaudat C., Sitbon K., Madec Y., Denoeud-Ndam L., Wolff M. et al. Worrying Trends in Incidence and Mortality of Candidemia in Intensive Care Units (Paris Area, 2002–2010). *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1303–1312. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3408-3>.
- García-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., García-Poutou N., Chumbita M. et al. Incidence of Co-Infections and Superinfections in Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83–88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.
- Chowdhary A., Tarai B., Singh A., Sharma A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2694–2696. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>.
- Salehi M., Ahmadi K., Mahmoudi S., Kalantari S., Jamalimoghdamshahkhalil S., Izadi A. et al. Oropharyngeal candidiasis in Hospitalised COVID-19 Patients from Iran: Species Identification and Antifungal Susceptibility Pattern. *Mycoses*. 2020;63(8):771–778. <https://doi.org/10.1111/myc.13137>.
- Antinori S., Bonazzetti C., Gubertini G., Capetti A., Pagani C., Morena V. et al. Tocilizumab for Cytokine Storm Syndrome in COVID-19 Pneumonia: An Increased Risk for Candidemia? *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102564. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102564>.
- White P.L., Dhillion R., Cordey A., Hughes H., Faggian F., Soni S. et al. A National Strategy to Diagnose COVID-19 Associated Invasive Fungal Disease in the ICU. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1298. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M., Robichaux C., Kraft C., Jacob J.T. et al. ICU and Ventilator Mortality among Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020;48(9):e799–e804. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457>.
- Arastehfar A., Daneshnia F., Hafez A., Khodavaisy S., Najafzadeh M.J., Charsizadeh A. et al. Antifungal Susceptibility, Genotyping, Resistance Mechanism, and Clinical Profile of *Candida tropicalis* Blood Isolates. *Med Mycol*. 2020;58(6):766–773. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz124>.
- Ko J.H., Jung D.S., Lee J.Y., Kim H.A., Ryu S.Y., Jung S.I. et al. Poor prognosis of *Candida tropicalis* among non-albicans candidemia: a retrospective multicenter cohort study, Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;95(2):195–200. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.05.017>.
- Ventoulis L., Sarmourli T., Amoiridou P., Mantzana P., Exindari M., Gioula G., Vyzantiadis T.A. Bloodstream Infection by *Saccharomyces cerevisiae* in Two COVID-19 Patients after Receiving Supplementation of *Saccharomyces* in the ICU. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(3):98. <https://doi.org/10.3390/jof6030098>.
- Posteraro B., Torelli R., Vella A., Leone P.M., De Angelis G., De Carolis E. et al. Pan-Echinocandin-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infection Complicating COVID-19: A Fatal Case Report. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(3):163. <https://doi.org/10.3390/jof6030163>.
- Al-Hatmi A.M.S., Mohsin J., Al-Huraizi A., Khamis F. COVID-19 associated Invasive Candidiasis. *J Infect*. 2021;82(2):e45–e46. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.005>.
- Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445–1456. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399>.
- Schelenz S. Management of Candidiasis in the Intensive Care Unit. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(Suppl 1):i31–i34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm430>.
- Pappas P.G., Lionakis M.S., Arendrup M.C., Ostrosky-Zeichner L., Kullberg B.J. Invasive Candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
- Chow N.A., Gade L., Tsay S.V., Forsberg K., Greenko J.A., Southwick K.L. et al. Barrett Multiple Introductions and Subsequent Transmission of Multidrug-Resistant *Candida auris* in the USA: A Molecular Epidemiological Survey. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1377–1384. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30597-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30597-8).
- Eyre D.W., Sheppard A.E., Madder H., Moir I., Moroney R., Quan T.P. et al. A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1322–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714373>.
- Chowdhary A., Sharma A. The Lurking Scourge of Multidrug Resistant *Candida auris* in Times of COVID-19 Pandemic. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:175–176. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.06.003>.
- Tóth R., Nosek J., Mora-Montes H.M., Gabaldon T., Bliss J.M., Nosanchuk J.D. et al. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00111–e00118. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-18>.
- Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk E., Auckenthaler R. *Candida* Colonization and Subsequent Infections in Critically Ill Surgical Patients. *Ann Surg*. 1994;220(6):751–758. <https://doi.org/10.1097/0000658-199412000-00008>.
- Azoulay E., Timsit J.F., Tafflet M., de Lassence A., Darmon M., Zahar J.R. et al. *Candida* Colonization of the Respiratory Tract and Subsequent Pseudomonas Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2006;129(1):110–117. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.110>.
- Romo J.A., Kumamoto C.A. On Commensalism of *Candida*. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):16. <https://doi.org/10.3390/jof6010016>.
- Bertolini M., Ranjan A., Thompson A., Diaz P.J., Sobue T., Maas K., Dongari-Bagtzoglou A. *Candida albicans* Induces Mucosal Bacterial Dysbiosis That Promotes Invasive Infection. *PLoS Pathog*. 2019;15(4):e1007717. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007717>.
- Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jenks J.D., Koehler P., Krause R. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(2):91. <https://doi.org/10.3390/jof6020091>.
- Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M. Oral Manifestations of COVID-19 Disease: A Review Article. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14578. <https://doi.org/10.1111/dth.14578>.
- Salehi M., Ahmadi K., Badali H., Khodavaisy S. Opportunistic Fungal Infections in the Epidemic Area of COVID-19: A Clinical and Diagnostic Perspective from Iran. *Mycopathologia*. 2020;185(4):607–611. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00472-7>.
- Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and Vaginal Microecology: Fact or Fancy? *BMC Womens Health*. 2019;19(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0723-4>.
- Aguirre-Quinonero A., Castillo-Sedano I.S., Calvo-Muro F., Canut-Blasco A. Accuracy of the BD MAX™ Vaginal Panel in the Diagnosis of Infectious Vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(5):877–882. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03480-8>.
- Ahangari F., Farshbaf-Khalili A., Javadzadeh Y., Adibpour M., Sadeghzadeh Oskouei B. Comparing the Effectiveness of Salvia officinalis, clotrimazole and Their Combination on Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(4):897–907. <https://doi.org/10.1111/jog.13918>.
- Swidsinski A., Guschin A., Tang Q., Dörffel Y., Verstraelen H., Tertychnyy A. et al. Vulvovaginal candidiasis: Histologic Lesions Are Primarily Polymicrobial and Invasive and Do Not Contain Biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.023>.
- Koehler P., Arendrup M.C., Arikian-Akdagli S., Bassetti M., Bretagne S., Klingspor L. et al. EMM CandiReg-A Ready to Use Platform for Outbreaks and Epidemiological Studies. *Mycoses*. 2019;62(10):920–927. <https://doi.org/10.1111/myc.12963>.
- Cornely O.A., Bassetti M., Calandra T., Garbino J., Kullberg B.J., Lortholary O. et al. ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Non-Neutropenic Adult Patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Suppl 7):19–37. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12039>.
- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1–e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.

40. Khashukoeva A.Z., Agaeva Z.A., Agaeva M.I. Tactics for Reducing the Frequency of Relapses of Vaginal Candidiasis in Women with Reduced Immunity. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(12):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.88-92>.
41. Qin F., Wang Q., Zhang C., Fang C., Zhang L., Chen H. et al. Efficacy of Antifungal Drugs in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1893–1901. <https://doi.org/10.2147/IDR.S175588>.
42. Lalla R.V., Dongari-Bagtzoglou A. Antifungal Medications or Disinfectants for Denture Stomatitis. *Evid Based Dent*. 2014;15(2):61–62. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401032>.
43. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Churganova A.A., Bogacheva N.A. Improved Approaches in the Treatment of Complicated Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(12):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.12.142-148>.
44. Kasikhina EI, Zaslavskaya MI, Mukhina IV Comparative Analysis of the Fungicidal Action of Intravaginal Antimycotics on Fungi of the Genus *Candida in vitro*. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012;11(2):11–16. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2012/tom-11-nomer-2/9378>.
45. Abd Ellah N.H., Abdel-Aleem J.A., Abdo M.N., Abou-Ghadir O.F., Zahran K.M., Hetta H.F. Efficacy of Ketoconazole Gel-Flakes in Treatment of Vaginal Candidiasis: Formulation, *in vitro* and Clinical Evaluation. *Int J Pharm*. 2019;567:118472. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118472>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Назарова Н.М.
 Написание текста – Назарова Н.М., Гусаков К.И.
 Обзор литературы – Павлович С.В., Назарова Н.М., Гусаков К.И.
 Перевод на английский язык – Павлович С.В., Назарова Н.М.
 Редактирование – Назарова Н.М., Довлетханова Э.Р.

Contribution of authors:

Concept of the article – Niso M. Nazarova
 Text development – Niso M. Nazarova, Kirill I. Gusakov
 Literature review – Stanislav V. Pavlovich, Niso M. Nazarova, Kirill I. Gusakov
 Translation into English – Stanislav V. Pavlovich, Niso M. Nazarova
 Editing – Niso M. Nazarova, Elmira R. Dovletkhanova

Информация об авторах:

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; grab2@yandex.ru

Гусаков Кирилл Ильич, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kigusakov@gmail.com

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; st.pavlovich@mail.ru

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; eldoc@mail.ru

Information about the authors:

Niso M. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; grab2@yandex.ru

Kirill I. Gusakov, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Research and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kigusakov@gmail.com

Stanislav V. Pavlovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; st.pavlovich@mail.ru

Elmira R. Dovletkhanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Research and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; eldoc@mail.ru