

О проблеме резистентности возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

Ю.В.Долго-Сабурова¹, А.К.Мирзабалаева², Н.Н.Климко²

¹Микологическая клиника НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург;

²Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

В статье представлены результаты проспективного клинического исследования чувствительности возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВВК) к флуконазолу *in vitro*. За период с 2003 по 2013 г. обследованы 1155 больных. Основными возбудителями в 88% случаев являются *Candida albicans*. Причиной РВВК у 12% больных были 11 видов *C. не-albicans*, среди которых преобладали *Candida glabrata* (3,6%), *Candida krusei* (2,0%) и *Candida parapsilosis* (1,8%). К флуконазолу *in vitro* оказались чувствительными 94% возбудителей РВВК. Среди изолятов *Candida albicans* чувствительность к флуконазолу *in vitro* составила 98,8%. Частота выделения штаммов *C. не-albicans*, чувствительных к флуконазолу, составила 53%.

Ключевые слова: рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, флуконазол, резистентность, чувствительность к флуконазолу.

On the resistant pathogens problem of the recurrent vulvovaginal candidiasis

Yu.V.Dolgo-Saburova, A.K.Mirzabalaeva, N.N.Klimko

Summary

The article presents the results of a prospective clinical study of susceptibility of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) to fluconazole *in vitro*. During the period from 2003 to 2013 1155 patients were examined. Major causative agent in 88% of cases is *Candida albicans*. The RVVC cause in 12% of patients were 11 species of *C. not-albicans*, which are dominated by *Candida glabrata* (3,6%), *Candida krusei* (2,0%) and *Candida parapsilosis* (1,8%). Fluconazole *in vitro* was susceptible to pathogens RVVC 94%. Among the isolates of *C. albicans*, susceptibility to fluconazole *in vitro* was 98,8%. Secretion frequency of *C. not-albicans* strains, sensitive to fluconazole was 53%.

Key words: recurrent vulvovaginal candidiasis, fluconazole resistance, susceptibility to fluconazole.

Сведения об авторах

Долго-Сабурова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог микологической клиники НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: jdsaburova@gmail.com

Мирзабалаева Анна Курбановна – д-р.мед. наук, проф. каф. клин.микологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова
Климко Николай Николаевич – д-р.мед. наук, проф., зав.каф. клин.микологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВВК), который встречается у 5–8% женщин детородного возраста, представляет важную медицинскую проблему [1–3]. Частые рецидивы (не менее 4 в течение года) нарушают качество жизни больных РВВК. Хотя предлагаемые схемы профилактического применения антимикотических препаратов позволяют избежать рецидивов вульвовагинального кандидоза (ВВК) более чем у 90% пациенток, сохраняется устойчивая тенденция к возобновлению РВВК после окончания предписанного курса лечения. По данным некоторых авторов, у 57% больных отмечены повторные рецидивы ВВК в течение 6–12 мес после отмены профилактического лечения [4, 5].

Механизмы рецидивирования ВВК до настоящего момента широко обсуждаются. Большинство исследователей считают, что в основе частых рецидивов ВВК лежит недостаточность факторов локального иммунитета вагинального эпителия, обусловленная либо врожденными особенностями эпителиоцитов, либо адаптивной иммунной дисфункцией [6–8].

Существует мнение, что возобновление рецидивов ВВК связано с формированием резистентности *Candida albicans* к азоловым препаратам, в частности к флуконазолу, а также с селекцией штаммов *C. не-albicans*, резистентных к флуконазолу, таких как *Candida krusei* и *Candida glabrata* [5, 9, 10].

По результатам глобального международного многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk в 2003–2008 гг. в России 97% возбудителей ВВК были чувствительны к флуконазолу *in vitro*. В это исследование

включали как больных неосложненным (острым) ВВК (преимущественно), так и больных РВВК [11].

В то же время сведения о чувствительности к флуконазолу возбудителей РВВК остаются противоречивыми. Частота резистентности *Candida spp.*, выделенных от больных РВВК, к азоловым антимикотикам *in vitro* варьирует от 3 до 35% [5, 10, 12]. По данным исследования, проведенного в 2003–2006 гг. авторами настоящей статьи, резистентными к флуконазолу были 12% всех возбудителей РВВК [13].

Для оценки вероятных изменений этиологии РВВК с января 2007 г. по март 2013 г. в микологической клинике НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России (г. Санкт-Петербург) было проведено проспективное сравнительное клиническое исследование.

Цель исследования – определить виды возбудителей РВВК и оценить чувствительность выделенных возбудителей к флуконазолу *in vitro*.

Материалы и методы

Обследованы 904 больных РВВК в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст 29,3±6,5 года) с длительностью заболевания от 6 мес до 20 лет (в среднем 5,8±4,7 года), с частотой рецидивов от 4 до 12 в течение 1 года (в среднем 7,4±3,8). В качестве группы сравнения была использована группа «исторического контроля» – 251 больная РВВК в возрасте от 17 до 70 лет (средний возраст 30,5±8,7 года), обследованная в ходе проспективного клинического исследования, выполнявшегося в НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Таблица 1. Фоновая и сопутствующая патология у больных РВБК в основной и контрольной группах (n=1155)

Патология	Основная группа (n=904), %	Группа контроля (n=251), %
Гинекологические заболевания	74	70
Урогенитальная инфекция (инфекции, передаваемые половым путем)	53	59
Экстрагенитальные заболевания	59	53

Таблица 2. Факторы, способствовавшие рецидиву РВБК у больных основной и контрольной групп (n=1155)

Факторы, способствовавшие рецидиву ВВК	Основная группа (n=904), %	Группа контроля (n=251), %
Антибактериальная терапия	48	51
Патология щитовидной железы	21	17
Гормональная контрацепция	10	15
Глюкокортикостероиды	5	3
Нерациональное использование гигиенических средств	2	2
Не выявлены	14	12

Таблица 3. Критерии оценки чувствительности *Candida* spp. к флуконазолу in vitro (протокол CLSA M44-A)

Диаметр зоны отсутствия роста грибов, мм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	Оценка чувствительности штаммов
≥19	≤8	Ч
15–18	16–32	ЧДЗ
≤14	≥64	Р

Примечание. Здесь и далее в табл. 5–7: Ч – чувствительные; ЧДЗ – чувствительные дозозависимые; Р – резистентные.

Минздрава России с сентября 2003 г. по май 2006 г. Длительность заболевания у больных контрольной группы составила от 4 мес до 20 лет (средняя длительность 3,8±3,3 года, что достоверно ниже, чем у больных основной группы; $p < 0,05$), частота рецидивов – от 4 до 12 в течение 1 года (в среднем 7,6±3,3).

Все пациентки были обследованы с целью выявления факторов риска, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии с использованием стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов (табл. 1, 2). Генитальная патология (инфекции, передаваемые половым путем, хронический воспалительный процесс придатков матки, миома матки, эндометриоз, нарушения менструального цикла на фоне дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, эктопия шейки матки) была выявлена у 97% больных основной группы и 94% контрольной группы ($p > 0,05$). Экстрагенитальную патологию (хронический тонзиллит, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, дисбиоз кишечника, хронический пиелонефрит, хронический цистит) выявили у 59 и 53% пациенток основной и контрольной групп соответственно ($p > 0,05$). Длительные и повторные курсы антибактериальной терапии для лечения генитальной и экстрагенитальной патологии, инфекций, передаваемых половым путем, отмечены у больных основной и контрольной групп в 48 и 51% случаев ($p > 0,05$). Антибактериальная терапия – самая частая причина рецидивов ВВК. Патологию щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, гиперплазия щитовидной железы со снижением ее функции) выявили у 21 и 17% больных основной и контрольной групп соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, характер фоновой и сопутствующей патологии у больных основной и контрольной групп не имел статистически значимых отличий.

Диагноз ВВК был установлен на основании жалоб пациенток (зуд, жжение, выделения из половых путей, дизурические явления, диспареуния), клинических проявлений (отечность, гиперемия слизистых оболочек вульвы влагалища, экто- и эндоцервикса, губок уретры, наличие эрозий и трещин слизистых оболочек вульвы, вагины, дерматит перигенитальной области и межъягодичных складок, различающиеся по интенсивности выделения из половых путей).

Во всех случаях диагноз верифицировали на основании общепризнанных критериев: выявление почкующихся дрожжевых клеток, псевдомицелия, мицелия при микро-

скопии нативных и окрашенных по Граму мазков, взятых из пораженных участков слизистой оболочки нижнего отдела полового тракта, и рост колоний *Candida* spp. в результате культурального исследования. Патологический материал из пораженных участков слизистой оболочки полового тракта заседали на среду Сабуро с последующим количественным учетом дрожжевых колоний.

Идентификацию *C. albicans* проводили с помощью экспресс-теста на образование ростковых трубок in vitro в сыворотке крови или с использованием хромогенной среды «Candi Select»; для определения других видов *Candida* были использованы тест-системы Auxacolor-2 (BIO RAD, США). Определение чувствительности всех выделенных культур грибов к флуконазолу in vitro проводили диско-диффузионным методом согласно протоколу CLSA M44-A [14]. Критерии оценки чувствительности представлены в табл. 3.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (Statistica for Windows 6.0, StatSoft, Tulsa, Okla).

Результаты исследования

В течение десятилетнего периода (2003–2013 гг.) были обследованы 1155 больных РВБК. В результате проведенного обследования от больных основной группы в 2007–2013 гг. выделили 904 штамма *Candida* spp. От больных из группы «исторического контроля» в 2003–2006 гг. получили 251 штамм *Candida* spp. В табл. 4 представлены данные о видах возбудителей РВБК.

С 2003 по 2013 г. грибы *C. albicans* были возбудителями РВБК у 88% обследованных больных. В остальных случаях были выделены 11 видов *C. non-albicans*, самыми частыми из которых были *C. glabrata* и *C. krusei* (3,6 и 2% соответственно). Следует отметить, что у больных основной группы *C. albicans* вызывали РВБК достоверно чаще, чем у больных из группы «исторического контроля» (90,4% против 83,2%; $p < 0,05$).

Результаты исследования свидетельствуют, что большинство возбудителей РВБК (94%) оказались чувствительными к флуконазолу (табл. 5). Частота выделения резистентных к флуконазолу штаммов от общего количества выделенных культур составила 3%. С такой же частотой встречались штаммы с дозозависимой чувствительностью. От больных основной группы достоверно чаще выделяли штаммы *Candida* spp., чувствительные к флуконазолу, чем от больных группы «исторического контроля» (95% против 88%; $p < 0,05$).

Таблица 4. Виды возбудителей РВБК за период с 2003 по 2013 г. (n=1155)

Вид гриба	Основная группа (n=904)	Основная группа, %	Группа контроля (n=251)	Группа контроля, %	Общая группа (n=1155)	Общая группа, %
<i>C. albicans</i>	817	90,4*	209	83,2*	1020	88,4
<i>C. glabrata</i>	29	3,2	13	5,2	42	3,6
<i>Candida parapsilosis</i>	14	1,5	4	1,6	18	1,8
<i>C. krusei</i>	10	1,1	12	4,8	22	2,0
<i>Candida guilliermondii</i>	10	1,1	3	1,2	13	1,2
<i>Candida tropicalis</i>	9	1,0	1	0,4	10	0,9
<i>Candida dubliniensis</i>	9	1,0	–	–	9	0,8
<i>Candida kefyr</i>	6	0,7	3	1,2	9	0,8
<i>Candida zeylanoides</i>	–	–	2	0,8	2	0,2
<i>Candida famata</i>	–	–	1	0,4	1	0,1
<i>Candida lipolytica</i>	–	–	1	0,4	1	0,1
<i>Candida norvegensis</i>	–	–	1	0,4	1	0,1

*Здесь и далее в табл. 5, 7: $p < 0,05$.

Таблица 5. Чувствительность к флуконазолу in vitro грибов *Candida* spp., выделенных от больных РВБК за период с 2003 по 2013 г. (n=1155)

Чувствительность <i>Candida</i> spp. к флуконазолу in vitro	Основная группа (n=904), %	Группа контроля (n=251), %	Общая группа (n=1155), %
Ч	95*	88*	94
ЧДЗ	3	4	3
Р	2*	8*	3

Таблица 6. Чувствительность к флуконазолу in vitro *C. albicans*, выделенных от больных РВБК за период с 2003 по 2013 г. (n=1020)

Оценка чувствительности	Основная группа (n=817), %	Группа контроля (n=209), %	Общая группа (n=1020), %
Ч	98,9	98,5	98,8
ЧДЗ	0,7	0,5	0,7
Р	0,4	1	0,5

Таблица 7. Чувствительность к флуконазолу in vitro *C. не-albicans*, выделенных от больных РВБК за период с 2003 по 2013 г. (n=129)

Оценка чувствительности	Основная группа (n=87), %	Группа контроля (n=42), %	Общая группа (n=129), %
Ч	60*	38*	53
ЧДЗ	22	21	22
Р	18*	41*	25

Среди изолятов *C. albicans*, полученных от больных как основной, так и контрольной групп, 99% оказались чувствительными к флуконазолу (табл. 6).

В целом частота резистентности *C. albicans* к флуконазолу in vitro за десятилетний период составила всего 0,5% (6 изолятов).

Всего с 2003 по 2013 г. выделено 129 изолятов *C. не-albicans*, измененная чувствительность к флуконазолу (ЧДЗ и Р) отмечена у 47% штаммов (табл. 7). Частота выявления штаммов с дозозависимой чувствительностью не менялась на протяжении 10 лет и составила 22% (22 и 21% в основной и контрольной группах соответственно; $p > 0,05$). Частота резистентности к флуконазолу среди штаммов *C. не-albicans* в целом составила 25%. При этом среди возбудителей, выделенных от больных основной группы, резистентность к флуконазолу in vitro выявляли достоверно реже, чем в группе «исторического контроля» (18% против 41%; $p < 0,05$); см. табл. 5.

Обсуждение полученных результатов

РВБК – распространенное заболевание, которым страдают в основном женщины репродуктивного возраста. Частые рецидивы вульвовагинита существенным образом влияют на качество жизни этих женщин. Широко внедренные в клиническую практику схемы длительного профилактического применения антимикотических препаратов позволяют не только избегать обострений заболевания во время приема антимикотиков, но и способствуют удлинению периода ремиссии после прекращения предписанного курса лечения [1, 4, 15].

В настоящее время препаратом 1-й линии для лечения РВБК является флуконазол, который рекомендуют применять в два этапа. Первый этап – купирование рецидива. С этой целью назначают 150 мг флуконазола внутрь троекратно с интервалом в 72 ч. Второй этап – 150 мг флуконазола еженедельно в течение не менее 6 мес. Эта схема зарекомендовала себя как эффективный, безопасный и удобный метод купирования и профилактики рецидивов РВБК. Большинство многоцентровых исследований по эффективности лечения РВБК проводили с применением оригинального препарата Дифлюкан [2, 3, 16–22].

В то же время проблема возобновления рецидивов после прекращения применения антимикотиков до сих пор не решена [4, 6, 23, 24]. Кроме того, широкое применение супрессивной антимикотической терапии вызывает беспокойство некоторых практических врачей в основном из-за возможности появления резистентных к флуконазолу штаммов *Candida* spp. Эта точка зрения подкрепляется тем фактом, что в последние годы среди возбудителей инвазивного кандидоза, выделенных из крови больных многопрофильных стационаров и отделений интенсивной терапии, частота резистентности к флуконазолу составила 22–50% [21, 25].

Результаты исследования, изложенные выше, доказывают, что за последнее десятилетие этиология РВБК не претерпела существенных изменений. Возбудителем РВБК в подавляющем большинстве случаев являлся вид *C. albicans* – 88%. В 2007–2013 гг. *C. albicans* выделяли от больных РВБК достоверно чаще, чем в 2003–2006 гг. (90% против 83%; $p < 0,05$). Таким образом, основным возбудителем



Чтобы сделать **НАДЕЖНОЕ** решение¹ доступным!

СКОРАЯ ПОМОЩЬ

При неосложненном ВВК (впервые возникший эпизод или число рецидивов менее 4-х за 12 месяцев)



1 капсула
Однократно²

ЗАБЫТЬ О РЕЦИДИВАХ

При осложненном рецидивирующем ВВК (4 и более рецидивов за 12 месяцев)

**НОВИНКА
ВЫГОДНАЯ
ЦЕНА**



3 капсулы
Первая неделя
лечения



+ 24 капсулы
в течение 6 месяцев³

WVUDFRO13002

Научный подход www.diflucan.ru
К ЛЕЧЕНИЮ МОЛОЧНИЦЫ

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн»:
123317, г. Москва, Пресненская наб., 10. Тел.: +7 (495) 287-50-00



1. Sobel et al. Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis N. Engl. J. Med. 2004; 351: 876–883.

2. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, International Journal of STD & AIDS 2011; 22: 421–429

3. Kimberly A. Workowski et al. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR 2010, 59 (RR12); 1-110, available at <http://www.cdc.gov/mmwr>

Краткая информация по применению препарата Дифлюкан®.

Дифлюкан® (флуконазол). Форма выпуска: капсулы по 150 мг. Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства.

Показания к применению: генитальный кандидоз; острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз; профилактика с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза; кандидозный баланит.

Противопоказания: повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам; одновременный прием терфенадина в дозе более 400 мг/сут, препаратов, увеличивающих интервал QT и метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4; непереносимость галактозы; детский возраст до 3 лет (для капсул).

С осторожностью: нарушение функции печени, почек; появление сыпи; одновременное применение терфенадина в дозе менее 400 мг/сут; потенциально проаритмические состояния. При беременности приема флуконазола следует избегать, за исключением случаев, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода. В период грудного вскармливания назначение флуконазола не рекомендуется.

Способ применения и дозы: Взрослым при вагинальном кандидозе- однократно в дозе 150 мг. Для снижения частоты рецидивов- в дозе 150 мг 1 раз/нед. Длительность терапии определяют индивидуально (как правило, 6 мес). При баланите, вызванном Candida-однократно в дозе 150 мг. **Побочное действие:** головная боль, головокружение, судороги, изменение вкуса, боль в животе, диспепсия, нарушение функции печени, гепатит, желтуха, сыпь, алопеция, эксфолиативные кожные заболевания, лейкопения, тромбоцитопения.

Перед применением препарата Дифлюкан® следует тщательно ознакомиться с Инструкцией по медицинскому применению*

*Инструкция по медицинскому применению препарата Дифлюкан (РУ П№013546/02 от 02.07.12)

РВБК по-прежнему остается *C. albicans*, причем значение этого возбудителя не только не уменьшилось, но и возросло. Эти данные сопоставимы с результатами многоцентровых исследований, проведенных в последнее десятилетие [2, 4, 11, 12].

Результаты определения чувствительности возбудителей РВБК к флуконазолу *in vitro* свидетельствуют, что 94% из них оказались чувствительными к флуконазолу. В подавляющем количестве случаев (98,8%) изоляты *C. albicans*, выделенные от больных РВБК, обладали высокой чувствительностью к этому препарату. Только 0,5% культур *C. albicans* оказались резистентными к флуконазолу. Это доказывает, что флуконазол по-прежнему является препаратом выбора для купирования и профилактики обострений РВБК у женщин. Вместе с тем следует отметить, что среди *C. не-albicans* чувствительность к флуконазолу отмечена в 53% случаев, а частота выделения резистентных к флуконазолу штаммов составила 25%.

Частота выделения чувствительных к флуконазолу штаммов *Candida* spp. в основной группе была достоверно выше, чем в группе «исторического контроля» (95% против 88%; $p < 0,05$). Частота резистентности к флуконазолу среди *C. не-albicans*, выделенных от больных основной группы, достоверно ниже частоты резистентности к флуконазолу у больных из группы «исторического контроля» (18% против 41%; $p < 0,05$).

Таким образом, за последнее десятилетие частота выявления *C. не-albicans*, в том числе резистентных к флуконазолу *in vitro*, достоверно уменьшилась. Это позволяет утверждать, что назначение флуконазола для купирования и профилактики рецидивов кандидозного вульвовагинита является эффективным, удобным и безопасным методом лечения РВБК.

Следует отметить, что во всех случаях режим поддерживающей антимикотической терапии необходимо сочетать с патогенетическим лечением РВБК, направленным на коррекцию имеющейся у пациенток фоновой генитальной и экстрагенитальной патологии (максимальная компенсация сахарного диабета, дисфункции щитовидной железы, устранение абсолютной или относительной гиперэстрогении, обусловленной гинекологическими заболеваниями). Важным моментом является индивидуальный подход к выбору адекватных методов контрацепции, учитывающий перенесенную генитальную инфекцию и наличие хронических воспалительных и гормонозависимых заболеваний половых органов [1, 13, 15, 22].

Однако не всегда удается выявить предрасполагающий фактор развития рецидива или провести его эффективную коррекцию, в связи с чем этиотропная терапия РВБК в настоящее время является единственной возможностью достичь длительной ремиссии заболевания и улучшить качество жизни больных.

Современные исследования, посвященные изучению патогенетических аспектов, свидетельствуют, что причиной рецидивирующего течения заболевания является генетически детерминированное нарушение механизмов противинфекционной резистентности на уровне вагинального эпителия [6, 7].

Выводы

Анализ этиологии РВБК у обследованных в последнее десятилетие 1155 больных позволил сделать следующие выводы.

1. Основным возбудителем РВБК является *C. albicans* (88%).
2. К флуконазолу *in vitro* чувствительны 94% возбудителей РВБК.
3. Флуконазол является препаратом выбора для лечения РВБК.

Литература

1. Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. Учебное пособие. СПб., 2009.

2. Mardb P-A. VVC/RVVC-epidemiology, diagnosis and therapy. Research and clinical practic Abstracts of the 20th European Congress of Obstetrics and Gynaecology. Acta obstetrica e gynecologica Portuguesa 2008; Suppl. 1.
3. Mendling W. Guideline vulvovaginal candidosis of the german society for gynecology and obstetrics, the working group for infections and infectimynology in gynecology and obstetrics. Mucoses 2012; 55 (Suppl. 3): 1–13.
4. Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis: unresolved issues. Curr Infect Dis Rep 2006; 8 (6): 481–8.
5. Ventolini G, Baggish MS, Walsb PM. Vulvovaginal candidiasis from non-albicans species: retrospective study of recurrence rate after fluconazole therapy. J Reprod Med 2006; 51 (6): 475–8.
6. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р. и др. Комплексное лечение хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с применением интерферона. Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». М., 2011; с. 310–2.
7. Фофанова И.Ю. Возможности регуляции микрофлоры влагалища. Фарматека. 2011; 11: 69–72.
8. Шабашова Н.В. Грибы и иммунитет (проблемы взаимоотношения грибов и макроорганизма-хозяина: от персистенции до инвазии). СПб: Изд-во СПбМАПО, 2008.
9. Marchaim D, Lemanek L, Bbeemreddy S et al. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. Obstet Gynecol 2012; 120 (6): 1407–14.
10. Yuan XR, Li HW, Yuan L, Fan LZ. Analysis of the diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis in 80 cases [Article in Chinese]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2010; 30 (10): 2413–4, 2416.
11. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И. и др. *In vitro* флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. Микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008; 10 (4): 345–54.
12. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL et al. Results from the Artemis Disk global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: 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 (4): 1366–77.
13. Долго-Сабурова Ю.В. Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006.
14. Рауш Е.Р., Выборнова И.В., Шагдильева Е.В. и др. Определение чувствительности возбудителей инвазивного кандидоза к флуконазолу и вориконазолу по международным стандартам. Проблемы медицинской микологии. 2013; 15 (1): 60–3.
15. Соловьева А.В., Плаксина Н.Д., Сильвестрова Г.А. Вульвовагинальный кандидоз: как избежать рецидивов. Клиническая лекция. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: Status Praesens, 2013.
16. Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: новые критерии и международные рекомендации врача-клинициста, основанные на принципах доказательной медицины. Доктор.Ру. 2011; 9: 18–23.
17. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Стрелюнского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова. М., 2007.
18. Pappas PG, Rex J, Sobel JD et al. Clinical Infection Diseases. Guidelines for Treatment of Candidiasis 2011; 48: 503–35.
19. Treatment Guidelines for Candidiasis CID 2009.48 European (IUST/WHO). Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011.
20. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012.
21. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ВидЭжГрупп, 2008.
22. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
23. Хамошина И.Б. Вульвовагинальный кандидоз: вопросы и ответы. Status Praesens 2011; 9: 26–30.
24. Mendling W. Chronically recurrent vulvovaginal candidosis-problems and chances Abstracts of the 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, 11–15 June, 2012 Berlin, Germany. Mucoses 2012; 55 (Suppl. 4): 37.
25. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские национальные рекомендации. Под ред. Н.Н.Клишко. М., 2010.